



5 | 2007

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Pääkirjoitus	3	Mikä luo kysynnän laittomille ja väärennetyille lääkkeille? <i>Jussi Holmalahti</i>
	4	Aivoinfarktin liuotushoito ja hoitoketju <i>Markku Kaste</i>
Uutta lääkkeitä	11	Abatasepti <i>Tiina Karonen</i>
Haittavaikutuksista	13	Haittavaikutukset ikäihmisillä <i>Annikka Kalliokoski   Leena Sommarberg   Marja Forsell</i>
	18	Beetalaktaamilääkkeiden keskushermostohaitoista <i>Jani Penttilä</i>
	20	Lääkelaitos muistuttaa kuluttajia nettitiedon arvioinnin tärkeydestä <i>Ulla Närhi   Anna Karjalainen</i>
Biologiset lääkkeet	22	Terapeuttiset vasta-aineet <i>Kaija Alfthan</i>
Rohdosvalmisteet	24	Opas kasvirohdosvalmisteiden vaikuttavien aineiden merkitsemiseen <i>Sari Koski</i>
Ex tempore	26	NamWeb – lääkehakupalvelu paranee
	28	Lääkkeet ja keliakia
	28	Lääkkeelliset kaasut lausuntokierrokselle
	28	Lääketilasto 2006 ilmestynyt
Eläinlääkkeistä	29	Immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutukset 2006 <i>Tita-Maria Muhonen</i>
	31	Tuotantoeläinlääkkeitä reseptille



Jussi Holmalahti  
*Professori, osastopäällikkö*  
 Valvontaosasto  
 Lääkelaitos

## Pääkirjoitus

# Mikä luo kysynnän laittomille ja väärennetyille lääkkeille?

Internetissä toimii kymmeniä tuhansia laittomia lääkkeiden verkkokauppoja, joiden toiminnan aiheuttamia tuhoja potilaiden keskuudessa on mahdoton arvioida. Verkkokaupoissa myytävät lääkkeet ovat usein varastettuja tai tuoteväärennöksiä, eikä niiden sisältö läheskään aina vastaa ilmoitettua.

Maaailman terveysjärjestö WHO on arvioinut, että noin kymmenen prosenttia maailmalla myydyistä lääkkeistä on tuoteväärennöksiä. On selvästi osoitettu, että laitton lääkekauppa on yksi kansainvälisen rikollisen toiminnan haara; toimijat ovat samoja kuin huume- ja dopingaineiden kaupassa. Näiden toimijoiden kannalta laittomaan lääkekauppaan liittyvät taloudelliset ja oikeudelliset riskit ovat minimaaliset verrattuina huumeisiin ja dopingaineisiin. Tuntuu siltä, että suomalaisessa lintukodossa olisimme lääkkeiden verkkokaupan osalta sinisilmäisesti tuudittautuneet väärään turvallisuuden illuusioon.

Uutisoinnissa ja mediakeskustelussa termit laillinen ja laitton lääkevalmiste alkavat olla yhä suhteellisempia käsitteitä. Keskustelussa vaaditaan vähemmän holhousta ja lisää vapauksia; lääkkeiden reseptipakosta luopumista ja lääkkeiden päivittäis- ja verkkokaupassa tapahtuvan myynnin sallimista. Julkisesti haaveillaan kaupasta, jossa asiakas voisi yhdellä ovenavauksella hoitaa yhä useammat tarpeensa. Kaivataan kauppoja, joissa alkoholin, oluen ja luontaistuotteiden jatkoksi tarjottaisiin "yksinkertaisia käsikauppa- ja itsehoitolääkkeitä". Yksinkertaisia lääkkeitä on vain mielikuvamaailmassa.

Lääkevalmisteen teho, turvallisuus ja laatu eivät perustu tabletin erikoiseen siniseen väriin tai kulumikkaaseen muotoon. Tavallisinkin lääkevalmiste koostuu kymmenistä mitattavista, vakioiduista ja tarkoin suunnitelluista ominaisuuksista. Lääke-

valmiste on kemiallis-fysikaalis-biologisesti varsin monimutkainen keksintö. Laittomien lääkevalmisteen kohdalla tietoa lääkkeen koostumuksesta tai valmistusmenetelmistä ei ole saatavilla. Näiden valmisteiden sisältämät epäpuhtaudet, käytetyt liuottimet, myrkylliset katalyytit ja syöpävaaralliset aineet jäävät testattaviksi käyttäjille. Vastuullisia tahoja näissä kysymyksissä ei koskaan ilmaannu.

Yksi selittävä tekijä lääkkeisiin liittyvissä asenteissa tapahtuneille muutoksille on yleinen kiinnostus lääkevalmisteen hintaeroihin. Kysymys on kuluttajien kustannustietoisuuden kasvusta. Suomi on eurooppalaisena internet-käytön huippumaana rikollisille houkutteleva kohde, sillä yhä useammalla suomalaisella on käytössään internet-yhteydet. Yhä useammat kansalaiset tekevät verkossa veroilmoituksensa muutokset tai käyvät muuten vain verkkokauppaa mitä moninaisimmilla tuotteilla ja palveluilla. Kaikki tämä ruokkii kuluttajien luottamusta verkkokaupan tarjontaan ja laatuun.

On vaikea ymmärtää lääkevalmisteen ominaisuuksiin liittyviä vähätteleviä asenteita. Laittomaan lääkekauppaan liittyvän riskin kantaa yksinomaan lääkkeen tilaaja. Tämä vastuu on raskas, sillä kyse voi olla omasta tai lähimmäisen hengestä.

Huoli laittomasta lääkekaupasta, lääkeväärennöksistä ja keinoista taistella niitä vastaan on yhteinen. Ongelma ei ole ratkaistavissa internet-sivuja sulkemalla, sillä ongelma on ihmisessä itsessään ja sokeassa luottamuksessa internetissä tarjottuun kasvattamaan tietoon. Kansalaisten tietoisuuden nostaminen laittoman lääkekaupan ja lääkeväärennösten vaaroista on keskeinen valistustehtävä tilanteessa, jossa tarjontaa ei voi poistaa.



Markku Kaste  
Professori  
Neurologian klinikka  
HYKS

## Aivoinfarktin liuotushoito ja hoitoketju

*Aivoverenkiertohäiriöt (AVH) ovat toiseksi yleisin kuolinsyy heti sydäninfarktin jälkeen (1) ja ne aiheuttavat enemmän laatu- kuin elinvuosien menestystä kuin mikään muu sairaus (2). Aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus ja niiden aiheuttamat kuolemat vähenevät 2–3 % vuodessa (3), mutta väestömme ikääntyessä niiden määrä ja siten hoidon tarve tulee kaksinkertaistumaan lähivuosikymmeninä, ellemmme onnistu paremmin niiden ehkäisyssä ja hoidossa (4). Hoito aivohalvauksyksikössä vähentää AVH-potilaiden kuolleisuutta ja laitoshoidon tarvetta, mutta tavoitteena on parantaa hoitotuloksia edelleen. Tämä koskee erityisesti aivoinfarktipotilaita, sillä aivoinfarkti on tavallisin aivoverenkiertohäiriö muodostaen noin 75–80 % kaikista AVH:stä (3,5–7). Aivoinfarktin akuuttihoitos- sa saavutettiin merkittävä läpimurto, kun aivovaltimon tukkivan tromboemboolian hoitoon kehitettiin trombolyyysi eli liuotushoito, jonka kehittämisessä Suomikin oli mukana (8–11). Tutkimukseen osallistuminen loi pohjan sille, että tänä päivänä hoito toteutetaan yliopisto- ja keskussairaaloissamme turvallisesti ja tehokkaasti.*

Liuotushoito soveltuu aivoinfarktipotilaiden hoitoon, kun se voidaan antaa 3 tunnin kuluessa oireiden alusta, hoidon antava lääkäri on perehtynyt neurologisten potilaiden akuuttihoitoon, potilaat ovat iältään 18–80-vuotiaita, eikä hoidolle ole vasta-aiheita. Hyväksyessään liuotushoidon osaksi aivoinfarktipotilaiden hoitoa Euroopan unionin lääkevalvontaviranomaiset edellyttivät, että kaikki hyväksytyin indikaatioin liuotettujen potilaiden tiedot tulee kirjata viralliseen liuotuspotilasrekisteriin (SITS-MOST), jotta viranomaiset voivat seurata hoidon turvallisuutta ja tehoa. Tämän rekisterin mukaan Suomessa liuotushoidon saa miljoonaa asukasta kohden useampi aivoinfarktipotilas kuin missään muussa Euroopan unionin maassa (12). Ero Suomen eduksi korostuu vielä selvemmin, kun hoidon yleisyyttä verrataan SITS-MOST-rekisterin sisärekisteriin SITS-ISTR:iin. Tähän rekisteriin viedään myös yli 80-vuotiaat ja alle 18-vuotiaat liuotushoidon saaneet potilaat sekä ne, jotka ovat saaneet hoidon yli 3 tuntia oireiden alusta, sillä hoidon

teho ei lopu 3 tuntiin, kunhan potilaat valitaan oikein (11, 13, 14).

Sekä SITS-MOST- että SITS-ISTR-rekisterien mukaan Meilahden sairaalan päivystyspoliklinika tekee enemmän liuotushoitoja kuin rekisterin kaksi seuraavaksi parasta yksikköä yhteensä. Tampere on rekisterien kolmanneksi tehokkain. Vaikka kyse ei ole Euroopan mestaruuskilpailusta, tämä on kuitenkin osoitus Suomen akuutisairaanhoidon tehokkuudesta, sillä manner-Euroopan tiheästi asuttuihin maihin verrattuna Suomi on harvaan asuttu, taajamat ovat pieniä ja matka oikeaan hoitopaikkaan on usein pitkä.

SITS-MOST-rekisterin mukaan varhaisen liuotushoidon saa Suomessa lukumääräisesti yhtä moni kuin koko Ranskassa, Espanjassa tai Italiassa, joiden väestö on Suomeen verrattuna kymmenkertainen.

Liuotushoidon teho on suorassa suhteessa aikaan: mitä nopeammin hoito toteutetaan, sen paremmat ovat tulokset. Kun hoito alkaa 60 minuutin kuluessa oireiden alusta, Helsingissä hoidon

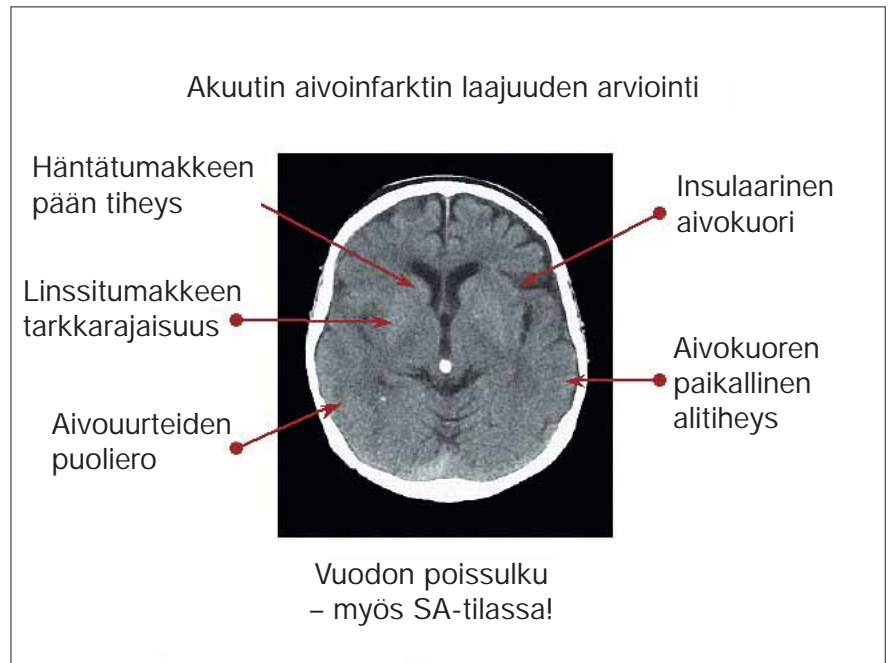
saaneista 90 % toipui hyvin ja vielä 90 minuutin kohdalla oireiden alusta hoidetuista 70 % potilaista toipui hyvin (15). Näistä Suomen varhaishoitoista (60, 70, 80 ja 90 minuutin kuluessa oireiden alusta) Meilahden sairaalan neurologisella päivystyspoliklinikalla annetaan noin 80 %, mikä ei selity pelkästään sillä, että Helsingin seudulla asuu paljon väkeä, vaan ennen kaikkea sillä, että hoitoketju on hyvin suunniteltu ja harjoiteltu ja toimii siksi hyvin. Tässä pätee vanha viisaus, että ketju on niin vahva kuin sen heikoin lenkki.

Liuotushoidon teho tulee ehkä selkeimmin esiin basilaarivaltimon liuotushoidon tuloksissa. Basilaarivaltimon tukos on aivovaltimotukoksista tuhoisin. Ilman liuotushoitoa sen saaneista potilaista kuolee 80–90 % ja eloonjääneet ovat usein sulkutilassa (16), joka tarkoittaa sitä, että ainoa aktiivinen liike, johon potilas kykenee, on vertikaalinen silmien liike. Liuotushoidolla kuolleisuus saadaan laskemaan 40 % ja potilaista 25–30 % toipuu hyvin (17). Se, että liuotushoito sopii osaksi tavanomaista aivoinfarkti-

potilaan hoitoa ja on tehokasta ja turvallista myös kliinisten satunnaistettujen tutkimusten ulkopuolella, tulee selkeästi ilmi SITS-MOST-rekisterin hiljan julkaisussa tuloksissa (18). Symptomaattisia aivoverenvuotoja kehittyi hoidon saaneista vain 1,7 %:lle, ja liuotushoidon saaneiden potilaiden kuolleisuus oli pienempi kuin niissä satunnaistetuissa tutkimuksissa, jotka johtivat hoidon hyväksymiseen. Hyvin toipuneiden määrä oli 54,8 %, mikä oli hiukan suurempi kuin satunnaistetuissa tutkimuksissa. SITS-MOST-rekisterissä oli tässä vaiheessa lähes 6 500 potilasta lähes 300:sta Euroopan unionin, Norjan ja Islannin sairaalasta, eli se on suurin liuotushoidosta julkaistu aineisto. Rekisteri osoitti selvästi, että hoito voidaan toteuttaa turvallisesti ja tehokkaasti osana normaalia erikoissairaanhoidoa.

### Toteutus

Jotta hoito olisi turvallista, sen antavan lääkärin tulee tuntea hoidon käyttöaiheet ja vasta-aiheet (taulukko 1 seuraavalla sivulla) sekä osata tulkita päivystyksessä potilaan aivoista otettua tietokonekuvaa (kuva 1 ja taulukko 2), sillä läheskään kaikissa sairaaloissa ei ole välittömästi käytettävissä neuroradiologin arviota. Huomattava osa suomalaisista sairaaloista, joissa hoito on saatavissa, osallistui ECASS- ja ECASS-II-tutkimuksiin (8, 10), ja tämän lisäksi Suomen Neurologinen Yhdistys järjesti kahdesti koulutuspäivän liuotushoidosta. Koulutuksessa tietokonekuvauksen tulkintaa opetti saksalainen professori Rüdiger von Kummer, joka oli keskeinen henkilö kehitettäessä niitä kriteereitä, joilla potilasvalinta liuotushoitoon toteutetaan. Näiden koulutustilaisuuksien yhteydessä hän järjesti halukaille tentin, joista ensimmäiseen osallistui runsas 70 neurologia ja radiologia. Heistä yli 80 % sai hyvän tai erinomaisen arvosanan, jonka veroista tulosta professori von Kummer ei ollut aiemmin tavannut. Hyvä tenttimenestys on osaltaan saattanut vaikuttaa siihen, että liuotushoito on yleistynyt Suomessa nopeammin kuin muissa Euroopan unionin maissa.



Kuva 1. Pään tietokonekuva, johon on nuolin merkitty ne seikat, joihin tulee kiinnittää huomiota, kun varhaisen kehityksessä olevan aivoinfarktin kokoa arvioidaan.

nyt Suomessa nopeammin kuin muissa Euroopan unionin maissa.

Hoidon osaaminen ei kuitenkaan riitä, ellei hoitoketju toimi hyvin. Hoitoketjun organisoiminen on vaatinut kussakin sairaanhoitopiirissä, jossa hoito on saatavissa, melkoisesti motivaatiota, tarmoa, koulutusta ja yhteistoiminnan harjoittelua eli kovaa työtä kaikilta ketjussa mukana olevilta. SITS-MOST- ja SITS-ISTR-rekisterien perustella näyttää siltä, että tämä yhteispeli sujuu suomalaisilta paremmin kuin muilta unionin ammattilaisilta,

lieneekö syynä suomalainen talokoohenki. Hoitoketjun merkitys on ymmärretty Yhdysvalloksakin, jossa liuotus hyväksyttiin ensimmäisenä maailmassa aivoinfarktipotilaiden hoidoksi. *National Institute of Healthin* työryhmä loi hoitoketjun eri osille mallin, joka hyväksyttiin laajassa ja kaikki osapuolet kattavassa konsensuskokouksessa (19). Malli vastaa pitkälti meillä käytössä olevaa järjestelmää. USA:n mallissa on sovittu alueellisesti, missä sairaalassa liuotushoito annetaan, jonka jälkeen hoitoketjun koko

Taulukko 2. Kun pään tietokonekartoitus on tehty, seuraaviin seikkoihin tulee kiinnittää huomiota, kun päätetään aivoinfarktipotilaan liuotushoidosta.

Tuoreeseen (2–6 t) mediainfarktiin viittaavia TT-löydöksiä:

- insulan cortex ei erotu
- nucleus lentiformiksen ulkoreuna ei erotu
- capsula interna ei erotu
- sulkusten puoliero (obliteraatio)
- valkean aineen tiheyden lievä väheneminen
- valkean ja harmaan aineen raja ei erotu
- trombi median päärungossa (hyperdense MCA sign)
- massavaikutus (keskiviivasiirtymä vain > 6 t)

Trombolyysin edellytyksenä on

- normaali TT tai kehittynyt infarkti < 1/3 media-alueesta
- ei hemorragiaa todettavissa



Taulukko 1. Aivoinfarktipotilaan liuotushoidon aiheet ja vasta-aiheet

Kaikkiin pitää vastata KYLLÄ

Potilas aiemmin omatoiminen (*modified Rankin Scale*, mRS 0-2)

Oireiden alusta 30 min–3 t (basilaaritromboosissa ad 48 t)

Hemisfääritason aivoinfarkti tai epäily basilaaritromboosista

Potilaalle/lähiomaisille kerrottu hoidosta, mikäli mahdollista

Kaikkiin pitää vastata Ei

## Alussa tajuttomuus-kouristuskohtaus ja vahva epäily Toddin pareesista

## Subaraknoidaalivuodon (SAV) epäily

Aikaisempi spontaani aivoverenvuoto (paitsi SAV, jos vuotanut aneurysma on suljettu)

Aivoinfarkti viimeisen 3 kuukauden aikana

Aiempi aivoverenkiertohäiriö ja diabetes (relatiivinen vasta-aihe)

Hoitamaton aneurysma tai arteriovenoosi malformaatio (relatiivinen vasta-aihe)

## Tunnettu vuototaipumus

Viimeisen 3 kuukauden aikana vakava vuoto, trauma tai suuri leikkaus

Viimeisen 10 vrk:n aikana ulkoinen sydänhieronta tai punktio suureen suoneen, johon ei voida laittaa kiristyssidettä (esim. v. subclavia tai v. jugularis)

HELLP-oireyhtymä (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*)

Raskaus tai äskettäinen synnytys (relatiivinen vasta-aihe)

### Pahanlaatuinen tai levinnyt syöpä

Vahva epäily endokardiitista, septisestä emboliasta tai perikardiitista

Muu vakava sairaus tai lyhyt odotettu elinikä

Aivojen TT-kuvissa kallonsisäinen verenvuoto

Onko jo todettavissa laaja harventuma-alue (yli 1/3 keskimmäisen aivovaltion suonitusalueesta)?

## Aivojen vaikea mikroangiopatia

Verenpaine 185/110 mmHg tai korkeampi hoidosta huolimattaVerensokeri alle 2,8 mmol/l tai yli 22 mmol/l B-gluc

INR yli 1,5 tai APTT yli 60 s tai B-tromb < 100

## Oireiston nopea korjaantuminen

NIHSS 0-2

NIHSS > 25/pysyvä katsedeviaatio + totaali hemiplegia + alentunut tajunta

henkilöstö, alkaen hälytyskeskuksista ja ensihoitoyksiköistä, koulutetaan ja sairaala, jossa hoito annetaan, resursoidaan toteuttamaan hoito. Viimeksi mainitun toivoisi toteutuvan meilläkin, sillä liuotushoito ei ole tuonut lisää resursseja sitä antaviin sairaaloihin, vaikka hoito edellyttää raskasta päivystystä ja nopeaa toimintaa, ja vaikka yhteiskunta säästää varoja potilaiden toipuessa paremmin (20).

Hoitoketju alkaa hälytyskeskuksesta, kun potilas, lähiomainen tai kuka hyvänsä paikalla olijalla soittaa numeroon 112. Jotta ketju käynnistyisi tehokkaasti, puhelun vastaanottajan tulee tunnistaa mahdollinen akuutti aivohalvaus ja lähettää lähin ambulanssi potilaan luokse. Tunnistamisessa auttaa muistisana **FAST**, joka on lyhenne sanoista *face, arm, speech, time* (kasvot, käsi, puhe, aika). Ensihoitajat ja ambulanssin kuljettajat on opetettu tunnistamaan liuotushoitoon mahdollisesti soveltuvat potilaat, mikä heidän osaltaan tarkoittaa sitä, että he tekevät FASTin mukaisen lyhyen neurologisen statusksen: pyytävät potilasta irvistämään, vastaamaan kysymyksiin ja puristamaan kummallakin kädellä. Jos nämä toiminnot eivät onnistu normaalisti ja oireiden alusta on kulunut vähemmän kuin 3 tuntia, ambulanssi tuo potilaan hälytysajona sairaalaan, joka kykenee antamaan liuotushoidon. Lähtiessään kuljetukseen Helsingin ja sen ympäristön alueella, ambulanssimiehistö soittaa ensimmäisen kerran Meilahden sairaalan päivystyspoliklinikalle ja antaa ennakkovaroituksen mahdollisen liuotuspotilaan saapumisesta. Toisen kerran he soittavat, kun he ovat noin 10 minuutin ajomatkan päässä päivystyspoliklinikan ovelta. Nämä ennakkovaroitukset mahdollistavat sen, että laboratoriohoitaja on potilasta vastassa ja ottaa heti tarvittavat verikokeet, tietokonekuvauslaitteisto on vapaa ja että neurologi on potilasta vastassa ja tutkii hänet välittömästi jo matkalla tietokonekuvaukseen (kuva 2). Nopeutta lisää huomattavasti myös se, että tietokonekuvaus-



Kuva 2. Liuotushoitoon mahdollisesti sopivan aivoinfarktipotilaan verikokeet otetaan ja neurologinen tutkimus alkaa jo Meilahden sairaalan päivystyspoliklinikan käytävällä matkalla pääntietokonekuvaukseen, joka tehdään päivystyspoliklinikalla. Ensihoitajat seuraavat kiinnostuneina, sopiiko heidän tuomansa potilas liuotushoitoon.

laitteisto on siirretty päivystyspoliklinikan tiloihin vain parinkymmenen metrin päähän Meilahden ensiavun ulko-ovelta ja liuotushoito alkaa potilaan ollessa tietokonekuvauslaitteiston pöydällä heti, kun aivoverenvuoto ja hoidon muut vasta-aiheet on suljettu pois. Tällä toiminnalla *door-to-needle time*, eli aika siitä, kun ambulanssimiehistö avaa päivystyspoliklinikan oven siihen, kun liuotushoito alkaa, on saatu lyhenemään aikaisemmasta 1,5 tunnista alle 25 minuuttiin (12, 21). Tuntia nopeammalla hoidon aloituksella on ratkaiseva merkitys siihen, miten hyvin potilas toipuu. Koko hoitoketjussa valitsevaa innostusta kuvaa mm. se, että ensihoitajat tulevat, jos vain hälytystehtävät sen sallivat, seuraamaan tuomansa potilaan tietokonekuvausta.

### Kolmen tunnin aikaikkuna

Läheskään kaikki aivoinfarktipotilaat eivät ehdi liuotushoitoon kolmen tunnin kuluessa oireiden alusta, jolloin hoidon virallinen aikaikkuna sulkeutuu. Moni potilas kuitenkin hyötyisi liuotushoidosta vielä senkin jälkeen (11). Heitä ovat potilaat, joilla kolmen tunnin jälkeen on edelleen hapenpuutteesta kärsivää aivokudosta, joka ei kuitenkaan ole vielä infarktoitunut ja saattaa siten olla pelastettavissa, jos tukkeutunut aivovaltimo saadaan ajoissa aukaistua. Näiden potilaiden tunnistaminen onnistuu nykyaikaisella magneettikuvauksella. Tutkimusten mukaan näin valittujen potilaiden tukkeutuneista aivovaltimoista saatiin aukeamaan desmoteplaasilla noin 70 %, ja potilaista, joiden tukkeutunut aivovaltimo saatiin aukeamaan, noin 60 % toipui hyvin yhdeksään tuntiin saakka oirei-

den alusta aloitetulla liuotushoidolla (13, 14). Suomikin oli mukana Euroopassa tehdyssä tutkimuksessa (13). Näissä tutkimuksissa käytetyt magneettikuvauslaitteistot ovat kaikissa yliopistolisissa sairaaloissa ja useimmissa keskussairaaloissa.

Parhaillaan on menossa laaja kansainvälinen monikeskustutkimus, ECASS-III, jossa aikaikkunaa pyritään laajentamaan neljään ja puoleen tuntiin. Tutkimus käynnistyi Euroopan unionin lääkevalvontaviranomaisten vaatimuksesta. Se saatettaneen loppuun vielä tänä vuonna, jolloin selviää, voidaanko hoidon aikaikkunaa pidentää 4,5 tuntiin. Kun Suomi on mukana tässäkin tutkimuksessa, tutkimuksen tulokset soveltuvat valmistuttuaan hyvin suomalaisten aivoinfarktipotilaiden hoitoon. ECASS-III-tutkimuksessa käytetään potilaiden valinnassa tietokonekuvauslaitteistoa, jollainen on kaikissa akuuttisairaaloissa.

### **Aivoverenkiertohäiriöyksikkö, AVH-yksikkö (Stroke Unit)**

Liuotushoidon jälkeen potilaan jatkohoito tapahtuu AVH-yksikössä. Kansallisen hoitosuosituksen mukaisesti kaikkien aivoinfarktipotilaiden kuntoutustarve kartoitetaan, aivoinfarktin syy ja riskitekijät selvitetään, riskitekijöiden hoito ja sekundaaripreventio sekä kuntoutus aloitetaan AVH-yksikössä ja tarvittava jatkokuntoutus järjestetään joko kuntoutussairaalassa tai avohoidossa (22). Riippumatta siitä, saadaanko aivovaltimo aukeamaan ajoissa vai ei lainkaan, hoito AVH-yksikössä kannattaa, sillä se vähentää sekä kuolleisuutta että laitoshoidon joutumisen riskiä ja lisää potilaan mahdollisuuksia toipua hyvin (23, 24). AVH-yksikössä saavutettu hoitotulos kestää ainakin 10 vuotta (25). Hoidolla AVH-yksikössä maksimoidaan liuotushoidolla saatu tulos, mutta myös niiden potilaiden akuuttihoito, sekundaaripreventio ja kuntoutus, joille liuotushoito ei soveltunut tai jotka jäivät muusta syystä ilman sitä.

### **Muut rekanalisaatiohoidot**

Liuotushoito toteutetaan tavallisesti laskimonsisäisellä alteplaa-silla. Ellei se aukaise valtimoa, hoitoa voidaan jatkaa valtimonsisäisellä liuotushoidolla. Joskus saattaa olla perusteltua aloittaa liuotushoito suoraan valtimonsisäisesti (26, 27). Tämä koskee erityisesti aivoinfarktipotilaita, joilla on laaja tukos, kuten esimerkiksi silloin, kun sekä koko sisempi kaulavaltimo että keskimäinen aivovaltimo ovat tukossa tai koko basilaarivaltimo on tukossa. Näin laajat tukokset eivät useinkaan aukea laskimonsisäisellä liuotushoidolla. Rekanalisaatiota on yritetty tehostaa kallon ulkoisella ultraäänikäsittelyllä (28), ja menossa on tutkimuksia, joissa käsittelyn tehoa pyritään lisäämään antamalla potilaalle vielä laskimonsisäisesti mikrokuplia (29).

Kuten koronaarivaltimon tukokseen, myös aivovaltimon tukokseen on kehitetty mekaanisia rekanalisaatiohoitoja. Niissä valtimoon viedään katetrilla laite, jolla tukos koetetaan poistaa kuten korkki viinipullosta (30).

FDA on jo hyväksynyt tällaisen laitteen kliiniseen käyttöön. Sen seurauksena mekaaninen tukoksen poisto on Yhdysvalloissa nopeasti yleistymässä, vaikka lisää näyttöä kaivataan vielä siitä, että hoito parantaa potilaiden ennustetta turvallisesti. Hoidon tulosten, tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi Yhdysvalloissa on käynnistetty MERCI-rekisteri, johon kirjataan hoidon saaneet potilaat. Hoidosta on jo kokemusta myös Suomessa ja Ruotsissa, jotka ovat liittymässä tähän rekisteriin.

### **Telestroke**

Kun aivoinfarktin hoidon laatumittarina käytetään väestötasolla liuotushoidon saatavuutta, joka on akuutin aivoinfarktin hoidossa ainoa tehokas lääkehoito, Suomi on Euroopan unionin tehokkain valtio. Suomen hoidon korkean tason osoitti myös kyselytutkimus, joka tehtiin satunnaisesti valitulle Euroopan unionin jäsenvaltioiden sairaaloille. Kyselyyn

vastasi 886 sairaalaa. Selvityksen mukaan aivoverenkiertohäiriöpotilaiden hoito oli parasta Suomessa, Ruotsissa, Hollannissa ja Luxemburgissa (31). Silti meilläkin on liuotushoidon saatavuuden suhteen suurta eriarvoisuutta. Pienemmissä keskussairaaloissa ja niissä pienemmissä sairaaloissa, lukuun ottamatta Kuusankosken sairaalaa, hoitoa ei ole saatavissa edes virka-aikana. Tätä eriarvoisuutta voidaan vähentää tuntuvasti telelääketieteen avulla. Jo nyt röntgenkuvat, tietokonekartoituskuvat ja magneettikuvat siirretään sähköisessä muodossa reaaliajassa sairaalasta toiseen ja myös videokuvan ja äänen siirto onnistuu reaaliajassa. Näitä yhteyksiä käyttäen pienemmän sairaalan potilas ja lääkäri sekä suursairaalan lääkäri voivat olla suorassa näkö- ja puheytymässä ja samanaikaisesti tarkastella myös pienemmässä sairaalassa otettuja potilaan pään tietokonekuvia. Suursairaalan liuotushoitoon perehtynyt ja aivoinfarktipotilaiden hoidon muutenkin osaava neurologi voi auttaa hoidon valinnassa ja toteutuksessa pienemmän sairaalan kollegaa, ja siten liuotushoito onnistuu pienemmässäkin sairaalassa. *Telestroke*n toimivuudesta on kertynyt jo melkoisesti kokemusta (32–36).

Kun kansallisen terveyshankkeen projekteja valittiin, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri esitti *telestroke*a valtakunnalliseksi projektiksi, mutta se ei päässyt rahoitettujen joukkoon. *Telestroke*-projekti, jossa HYKS tukee pienempiä sairaaloita liuotuspäätöksissä, käynnistettiin kuitenkin, kun Etelä-Suomen lääninhallitus osallistui projektiin puolella tarvittavasta rahoituksesta Helsingin ja Uudenmaan sekä Etelä-Karjalan ja Kymenlaakson sairaanhoitopiirien vastatessa rahoituksen toisesta puolesta. Liuotushoidossa aika ratkaisee, joten on paljon järkevämpää siirtää osaamista kuin potilasta sairaanhoitopiiristä toiseen. *Telestroke*n avulla on talkoohengessä tuettu myös Lapin ja Länsi-Pohjan keskussairaaloita. Suomalaisen yhteiskunnan perusperiaatteiden



mukaisesti on tärkeää, että kaikki suomalaiset ovat yhdenvertaisessa asemassa liuotushoidon saatavuuden suhteen. Tässä haasteessa auttaisi se, että *telestroke*-järjestelmä saataisiin kattamaan kaikki sairaanhoitopiirit. Kun hoito lisää potilaan mahdollisuuksia toipua hyväkuntoisena takaisin normaaliin elämään, se on inhimillisesti ajatellen ainoa oikea vaihtoehto. *Telestroke*-toiminta on myös taloudellisesti järkevä vaihtoehto, sillä se säästää tuntuvasti yhteiskunnan varoja (20). Ilmeisesti Yhdysvalloissakin on tultu tähän samaan tulokseen, sillä Amerikan Sydäntautiyhdistys on perustanut työryhmän laatimaan kansallisen *telestroke* hoitosuosituksen. Suomi on mukana tässä työryhmässä.

## Tiedotus

Tehokkaimmasta hoidosta ei ole hyötyä, jos potilaat eivät osaa hakea apua ajoissa. Sydäninfarktissa ankara kipu saa potilaan hakemaan välittömästi apua. Lisäksi väestötasolla tiedetään ilmeisen hyvin sydäninfarktin vakavuus ja se, että siihen on olemassa hoito. Vaikka aivoinfarktiin on tänä päivänä olemassa hyvä hoito, tämä tieto ei ole levinnyt riittävän laajalti väestön keskuuteen. Edelleen varsin tavallinen käsitys on, että kun aivoinfarkti, eli arkikielessä aivohalvaus, iskee, mitään ei ole tehtävissä, joten miksi hoppuilla, varsinkaan, kun tila ei yleensä ole kivulias. Varsin tavallista on, että esimerkiksi käden puutumista ja heikkoutta ”katsellaan”, eikä hoitoon lähdetä ajoissa. Harva tietää, että aivoinfarktin liuotushoito on tehokkaampaa kuin sydäninfarktin liuotushoito ja ero aivoinfarktin eduksi kasvaa, mitä nopeammin se toteutetaan (37). Tämä seikka ei ole yleisesti edes lääkäreiden tiedossa, mikä ehkä osaltaan saattaa selittää sen, että hoito ei ole käynnistynyt kaikissa sairaanhoitopiireissä, vaikka viime vuonna valmistunut aivoinfarktin Käypä hoito -suositus antaa selvät ohjeet siitä, miten hoito tulee toteuttaa (22).

## Yhteenveto

Liuotushoito, joka tähtää tukkuneen aivovaltimon aukaisemiseen nopeasti ja siten muuten syntyvän halvauksen ehkäisyyn tai ainakin lieventämiseen, on tullut jäädäkseen. Tutkimusten myötä aika, jolloin hoito voidaan aloittaa tulee pitenemään ja uusia aiempaa tehokkaampia lääkkeitä tullaan kehittämään, kuten myös sepelvaltimotukoksen pallolaajennushoidon kaltaisia invasiivisia hoitoja. Kehittyvä kuvantaminen auttaa entistä paremmin valitsemaan ne potilaat, jotka hyötyvät hoidosta. Tätä tulevaa kehitystä ei ole syytä jäädä passiivisesti odottamaan, vaan hoito tulee järjestää väestölle nyt (12, 38).

Liuotushoito on paras saatavissa oleva hoito, vaikka se ei sovellukaan kaikille aivoinfarktipotilaille. Kaikki aivoverenkiertohäiriöpotilaat hyötyvät kuitenkin siitä, että heidät tuodaan nopeasti akuuttisairaalan ensiapuun, diagnoosi selvitetään ja he saavat hoidon AVH-yksikössä. Vaikka liuotushoidon saa Suomessa useampi potilas miljoonaa asukasta kohden kuin missään muussa Euroopan unionin maassa, me emme ole yhdenvertaisessa asemassa hoidon saatavuuden suhteen. Tätä voidaan välittömästi parantaa organisoimalla akuutin aivoverenkiertohäiriöpotilaan hoitoketju ja helpottamalla hoitopäätösten tekoa pienemmissä sairaaloissa telelääketieteen avulla. Lisäksi on lisättävä väestön tietämystä akuutista aivoinfarktista ja siitä, että aivoinfarktista on mahdollista toipua ja että nopeasti annettu liuotushoito parantaa toipumismahdollisuuksia aivan ratkaisevasti.

## Kirjallisuus

1. World Health Organization, The World Health Report 2003: Shaping the future, World Health Organization, Geneva (2003).
2. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. *Lancet Neurol* 2004;3:391-3.

3. Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Räihä P, Kaarisalo M, Sarti C, Torppa J, Kuulasmaa K, Mähönen M, Lehtonen A, Salomaa V. FINSTROKE-tutkimus: Aivohalvauksen ilmaantuvuus ja kuolleisuus laskivat Suomessa vuosina 1983-1997. *Suom Lääkäril* 2004;59: 2683-7.
4. Fogelholm R, Rissanen A, Nenonen M. Aivoverisuonisairauksien aiheuttamat suorat ja epäsuorat kustannukset Suomessa. *Suom Lääkäril* 2001;36: 3563-7.
5. Aho K. Incidence, profile and early prognosis of stroke. Epidemiological and clinical study of 286 persons with onset of stroke in 1972 and 1973 in a South-Finnish urban area. Academic dissertation. University of Helsinki, Helsinki 1975.
6. Kotila M. Incidence, case fatality and outcome of stroke. An epidemiological, clinical and follow-up study in an urban area in Southern Finland. Academic dissertation. University of Helsinki, Helsinki 1986.
7. Rissanen A. Cerebrovascular disease in the Jyväskylä region, Central Finland. Academic dissertation. University of Kuopio, Dept of Neurology, Series of Reports No 23, 1992.
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS Study Group: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274: 1017- 25.
9. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P for the second European-Australasian acute stroke study investigators. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352: 1245-51.
11. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G,

- Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–74.
12. Kaste M. Do not wait, act now. In press in *Stroke* (Dec 2007).
13. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogouslavsky J, Davaos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees K, Soehngen M, Warach S. Desmoteplase in acute in ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66–73.
14. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227–31.
15. Kaste M. Education, Evidence and Practice. *Cerebrovas Dis* 2006;22:342–9.
16. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute verte-brobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216–22.
17. Lindsberg PJ, Soinne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Häppölä O, Kaste M. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA* 2004;292:1862–6.
18. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G, for the SITS investigators. Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase: results of the multicentre, multinational Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Lancet* 2007;369:275–82.
19. NINDS Task Force. Improving the chain of recovery for acute stroke in your community. NIH Publication No. 03-5348. Bethesda, Maryland, USA, 2003.
20. Yip TR, Demaerschalk BM. Estimated cost savings of increased use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in Canada. *Stroke* 2007;38:1952–5.
21. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:33–6.
22. Kaste M, Sairanen T, Häppölä O, Lassila R, Lepäntalo M, Lindsberg PJ, Lohi J, Pesonen H, Pohjasvaara T, Poutiainen E, Rissanen A, Roine RO, Sivenius J, Strandberg T, Syväne M, Turka J. Aivoinfarkti, Käypä hoito -suositus. *Duodecim* 2006;122:2270–790.
23. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Brit Med J* 1997;314:1151–9.
24. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3.
25. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke* 1999;30:1524–7.
26. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4–11.
27. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003–11.
28. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 2000;31:610–4.
29. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425–9.
30. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS; MERCI and Multi MERCI Writing Committee. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007;38:1274–80.
31. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W for the European Stroke Initiative (EUSI) executive committee. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007; Sep 27.
32. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kühn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M on behalf of the TEMPiS Group. Telemedicine for Safe and Extended Use of Thrombolysis in Stroke: The Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287–91.
33. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Creary P, Page. Telemedicine for Acute Stroke: Triumphs and Pitfalls. *Stroke* 2003;34:725–8.
34. Wiborg A, Widder B. Teleneurology to Improve Stroke Care in Rural Areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951–6.
35. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl RL. Comparison of Tissue Plasminogen Activator Administration Management Between Telestroke Network Hospitals and Academic Stroke Centers: The Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006; 37:1822–7.
36. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ. REACH: Clinical Feasibility of a Rural Telestroke Network. *Stroke* 2005;36:2018–20.
37. Lindsberg PJ, Kaste M. Thrombolysis for acute stroke. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:73–80.
38. Kaste M. Approval of alteplase in Europe: will it change stroke management? *Lancet Neurol* 2003;2:207–8.

## Abatasepti

Orencia 250 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten,  
Bristol-Myers Squibb Pharma EE, Britannia

Abatasepti on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun muut tautiprosessia hidastavat reumalääkkeet, joihin on kuulunut vähintään yksi tuumori-nekroositekijän (TNF) estäjä, eivät ole tehonneet riittävän hyvin tai potilas ei siedä niitä.

Abataseptiä annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon painosta riippuen joko 500, 750 tai 1 000 mg:n annoksena ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen neljän viikon välein. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta käytetään yhdessä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden, kortikosteroidien, salisylaattien, tulehduskipulääkkeiden tai analgeettien kanssa, eikä myöskään iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Abataseptiä ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

*Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman diagnoosiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.*

### Farmakodynamiikka

Abatasepti on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvän antigeeni 4:n (CTLA-4:n) solunulkoisesta osasta, joka on liitetty ihmisen immunoglobuliini G<sub>1</sub>:n (IgG<sub>1</sub>:n) modifioituun Fc-osaan. Abataseptin anti-inflammatorinen vaikutus perustuu T-lymfosyyttien aktivaation estoon. T-lymfosyyttien täydellinen aktivaatio

vaatii antigeenia esittelevien solujen välittämää kahta signaalia: spesifisen antigeenin tunnistusta T-solun reseptorissa ja toista, kostimulatorista signaalia. Merkittävä kostimulatorinen reitti on antigeenia esittelevien solujen kahden pintamolekyylin sitoutuminen T-lymfosyyttien tiettyyn reseptoriin. Abatasepti estää selektiivisesti tätä kostimulatorista reittiä sitoutumalla spesifisesti näihin molekyyleihin.

### Farmakokinetiikka

Annettaessa abataseptiä toistuvina infuusioina laskimoon 10 mg/kg sen loppuvaiheen puoliintumisaika on keskimäärin 13 vuorokautta, systeeminen puhdistuma noin 0,2 ml/t/kg ja jakautumistilavuus pieni (keskimäärin 0,07 l/kg). Abatasepti ei kumuloidu systeemisesti kuukauden välein toistuvina infuusioina annosteltaessa.

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei ole havaittu painon, iän taikka sukupuolen, eikä myöskään samanaikaisesti käytetyn metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden, kortikosteroidien ja TNF-estäjien vaikuttaneen abataseptin puhdistumaan. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia abataseptin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

### Yhteisvaikutukset

TNF-estäjät eivät vaikuta abataseptin puhdistumaan, mutta abata-

taseptin ja TNF-estäjän yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ilmeni enemmän vakavia infektoita kuin pelkkiä TNF-estäjiä saaneilla potilailla. Abataseptin ja TNF-estäjän samanaikaista käyttöä ei suositella.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei tulisi antaa abataseptihoidon aikana eikä kolmen kuukauden aikana sen päättymisestä. Rokotteiden vaikutuksista abataseptihoitoa saaviin potilaisiin ei ole riittävästi tutkimustietoa, ja toisaalta abatasepti voi heikentää joidenkin rokotusten tehoa.

### Teho

Abataseptin tehoa nivelreumapotilaiden hoidossa on tutkittu kuudessa satunnaistetussa kaksois-sokkoutetussa lumevertailututkimuksessa, joista neljä oli III:n vaiheen tutkimuksia. Yhteensä noin 2 000 potilasta sai abataseptiä. Potilailla oli *American College of Rheumatology* (ACR) -kriteerien mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma.

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin abataseptiä (n = 433 potilasta) lumevalmisteseen (n = 219) potilailla, joilla metotreksaatin teho oli ollut riittämätön ja jotka jatkoivat metotreksaattihoitoa aikaisemmalla annostuksellaan. Kuuden kuukauden kuluessa ACR20-vaste (= 20 % parantuminen ACR-kriteerien muuttujissa) parani 68 %:lla potilaista, ACR50 vaste 40 %:lla ja ACR70 vaste 20 %:lla, eroten tilastolli-

sesti merkittävästi lumevalmistuksesta. Vuoden kohdalla vasteet olivat vähintään samaa tasoa. Avoimessa jatkotutkimuksessa todettiin ACR20-vaste 88 %:lla, ACR50-vaste 62 %:lla ja ACR70-vaste 38 %:lla potilaista 24 kuukauden kuluttua.

Toisessa tutkimuksessa (n = 393) arvioitiin abataseptin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla TNF-estäjän teho oli ollut riittämätön ja TNF-estäjän käyttö oli lopetettu ennen satunnaistamista. Muiden reumalääkkeiden käyttö oli sallittua. ACR20-vaste parani kuuden kuukauden kuluessa 50 %:lla, ACR50 20 %:lla ja ACR70 10 %:lla, eroten tilastollisesti merkittävästi lumevalmistuksesta. Avoimessa jatkotutkimuksessa nähtiin ACR20-vaste 70 %:lla, ACR50-vaste 43 %:lla ja ACR70-vaste 22 %:lla potilaista 18 kuukauden kuluttua.

Abataseptin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin myös potilailla, jotka tarvitsivat lisähoitoa nykyisen ei-biologisen ja/tai biologisen reumalääkityksensä lisäksi. TNF-estäjien tai anakinran ja abataseptin yhdistelmähoidosta ei havaittu lisähyötyä, mutta sen sijaan infektioiden määrän selvä lisääntyminen.

Abataseptiä on myös verrattu infliksimabiin. Kuuden kuukauden kohdalla havaittiin samankaltaiset vasteet ja vuoden kohdalla 46 % abaseptillä hoidetuista ja 36 % infliksimabilla hoidetuista oli saavuttanut ACR50-vasteen.

Rakenteellisia nivelvaurioita arvioitiin radiologisesti yhdessä tutkimuksessa, ja abatasepti hidasti rakenteellisten vaurioiden

etenemistä. Fyysistä toimintakykyä arvioitiin useammassa tutkimuksessa, ja se parani kliinisesti merkittävästi abataseptiä saaneilla potilailla, samoin myös terveydentilaan perustuva elämänlaatu.

### Turvallisuus

Turvallisuuden arviointi perustuu tietoihin tutkimuspotilaista, joista noin 2 300 on saanut abataseptiä vähintään vuoden ajan ja noin 1 300 potilasta vähintään kahden vuoden ajan. Yli 80 % näistä potilaista sai metotreksaattia. Muita samanaikaisesti käytettyjä lääkkeitä olivat tulehduskipulääkkeet ja systeemiset kortikosteroidit lähes yhtä suurella osalla, muut ei-biologiset reumalääkkeet yli neljäsosalla sekä TNF-estäjät, pääasiassa etanersepti noin 10 %:lla ja anakinra alle 2 %:lla.

Haittavaikutuksia todettiin noin 52 %:lla abataseptiä ja 46 %:lla lumevalmistetta saaneista potilaista. Abataseptiä saaneilta potilailta yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja pahoinvointi. Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat huimaus, verenpaineen nousu, maksan toiminnan muutokset, yskä, vatsakipu, ripuli, ihottuma, väsymys ja infektiot. Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 3,4 % abataseptiä ja 2,2 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Abataseptin myyntiluvan jälkeisessä turvallisuusseurannassa erityishuomion kohteena ovat infektiot, maligniteetit, infuusioreaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen sekä immunogeenisuus.

Abatasepti (Orencia) on ensimmäinen nivelreuman hoitoon markkinoille tullut biologinen lääke, joka vaikuttaa T-lymfosyyttien aktivaatioon tarvittavan kostimulatorisen signaalin estämisen kautta. Se on tarkoitettu metotreksaattiin yhdistettynä aikuispotilaiden kohtalaiseen tai vaikeaan aktiiviseen nivelreuman hoitoon, kun muut tautiprosessia hidastavat reumalääkkeet, joihin on kuulunut vähintään yksi TNF-estäjä, eivät ole tehonneet riittävän hyvin tai potilas ei siedä niitä. Tällaisilla potilailla abatasepti vähensi aktiivisen nivelreuman oireita, lisäsi fyysistä toimintakykyä sekä elämänlaatua ja hidasti rakenteellisten vaurioiden etenemistä.

Kliinisisä tutkimuksissa abatasepti oli myös hyvin siedetty. Pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta on toistaiseksi niukasti tietoa, ja erityishuomion kohteena turvallisuusseurannassa ovat mm. infektiot, maligniteetit ja infuusioreaktiot.



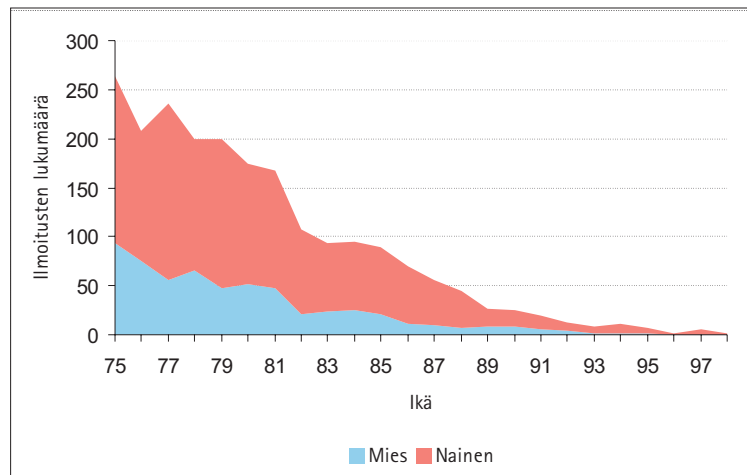
## Haittavaikutukset ikäihmisillä

*Ikäihmisillä ilmenee samoja haittavaikutuksia kuin nuoremmilla aikuisilla, mutta mm. lääkkeiden farmakokinetiikan muutoksista johtuen iäkkäät voivat olla niille herkempiä. Haittojen tunnistaminen voi olla vaikeaa, koska niitä voidaan pitää ikääntymiseen liittyvinä tai sairauden oireina. Iäkkäällä tavallinen monilääkitys voi vaikeuttaa lääkkeen ja haitan yhteyden havaitsemista. Haitta voi olla iäkkäällä vaikeampi kuin nuoremmalla ja lisäksi haitasta toipuminen voi olla hitaampaa. Esimerkiksi fluorkinolonin aiheuttaman akillesjännevamman parannuttua kävelyn opetteluun kuluu huomattavan pitkä aika.*

Tässä artikkelissa käsitellään tavanomaisten lääkkeiden haittavaikutuksia 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on vuodesta 1973 lähtien vuoden 2006 loppuun mennessä saatu näitä ilmoituksia yhteensä 2 131. Rokotteiden haittavaikutusilmoitukset on jätetty artikkelin ulkopuolelle. Viimeisen 10 vuoden aikana ilmoitusten määrä on vaihdellut 75 ja 122 ilmoituksen välillä vuosittain ja haitoista on ollut vakavia 52–74 %.

Eniten ilmoituksia on tullut tarkasteltavan ikäryhmän nuorimmista, ja naisista selvästi enemmän (72 %) kuin miehistä (28 %) (kuva 1). Iäkkäin haittavaikutuksen saanut oli 98-vuotias nainen, jolle kehittyi vaikea trombosytopenia ja petekioita (ihon pieniä hiussuoniverenvuotoja) heti ofloksasiinihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäiltyjä lääkkeitä oli yhteensä 2 331 (samassa ilmoituksessa voi olla useampia kuin yksi epäilty lääke). Ylivoimaisesti eniten ilmoituksia on saatu systeemisistä infektiolääkkeistä (674), seuraavaksi eniten sydän- ja verisuonisairauksien (376), hermoston sairauksien (366) sekä tuki- ja liikuntaelinten sairauksien (296) hoidossa käytettävistä lääkkeistä. Ilmoitukset lääkeryhmittäin on esitetty taulukossa. Haittavaiku-



Kuva 1. Haittavaikutusilmoitukset iän ja sukupuolen mukaan.

Ikäihmisten haittavaikutusilmoitukset vuodesta 1973 lääkeryhmittäin.

	Ilmoitusten lukumäärä
Systeemiset infektiolääkkeet	674
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	376
Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	366
Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet	296
Ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	160
Veritautien lääkkeet	116
Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat	100
Hengityselinten sairauksien lääkkeet	45
Muut lääkkeet	44
Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	39
Silmä- ja korvatautien lääkkeet	37
Ihotautilääkkeet	36
Systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet (ei sukupuolihormonit tai insuliinit)	33
Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet	9

tukset kohdistuivat useimmiten ihoon (17 % haitoista, kuva 2).

### Systeemiset infektiolääkkeet

Infektiolääkkeistä eniten ilmoituksia tuli nitrofurantoiinista (201), sulfonamidi- ja trimetopriimivalmisteista (119) sekä fluorokinoloneista (96). Nitrofurantoiinin ilmoituksista 147 kuvasi keuhkoihin kohdistuneita haittoja. Tavallisimmin keuhkokurossa nähtiin infiltraatteja tai fibroosia, oireina oli hengenahdistusta ja yskää, usein kuumeeseen yhdistyneenä. Jos nitrofurantoiinihoito katsotaan tarpeelliseksi iäkkäälle potilaalle, hänen oireitaan tulisi seurata huolellisesti ja keskeyttää hoito heti, kun nitrofurantoiinikeuhkoon viittaavia oireita ilmaantuu. Nitrofurantoiinin maksaan kohdistuneista haitoista saatiin 14 ilmoitusta. Lisäksi ilmoituksia oli kuumeesta yksittäisenä oireena, ihottumista, pahoinvoinnista ja oksentelusta.

Trimetopriimista oli ilmoituksia 42, sulfadiatsiini-trimetopriimiyhdistelmästä 33 ja sulfametoksatsoli-trimetopriimiyhdistelmästä 30. Trimetopriimin ilmoituksista 25 koski erilaisia iho-oireita, joista osa oli vaikeampia (3 ilmoitusta Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja yksi epidermaalisesta nekrolyysistä). Verenkuvaumuutoksista, kuten trombosytopeniasta ja leukopeniasta, oli 11 ilmoitusta. Myös sulfa-trimetopriimiyhdistelmävalmisteiden haitat kohdistuivat enimmäkseen ihoon tai luuytimeen. Altistusaika hoidon aloituksesta luuydinhaitan toteamiseen vaihteli päivistä kuukausiin.

Kefalosporiineista saatiin 69, penisilliineistä 52 ja makrolideista 18 ilmoitusta. Kefalosporiineista ilmoitettiin tavallisimmin kefuroksiimiin liittyen ripulista (14), joka oli usein *Clostridium difficile*n aiheuttama. Myös iho-oireet olivat yleisiä kefalosporiinin käytössä, samoin kuin penisilliinihoidossa. Makrolidien haitoista puolet kohdistuivat joko ihoon tai maksaan. Tuberkuloosin hoitoon käytetyistä lääkkeistä

saatiin 50 ilmoitusta, rifampisiinista ja isoniatsidista kummastakin 17 ja etambutolista 12. Etambutoli vaikutti tavallisimmin näkökykyyn (11 ilmoitusta) ja yleisin ilmoitettu haitta oli optinen neuritti, minkä ilmaantuessa hoito on lopetettava, jotta pysyville näkövaurioilta vältyttäisiin.

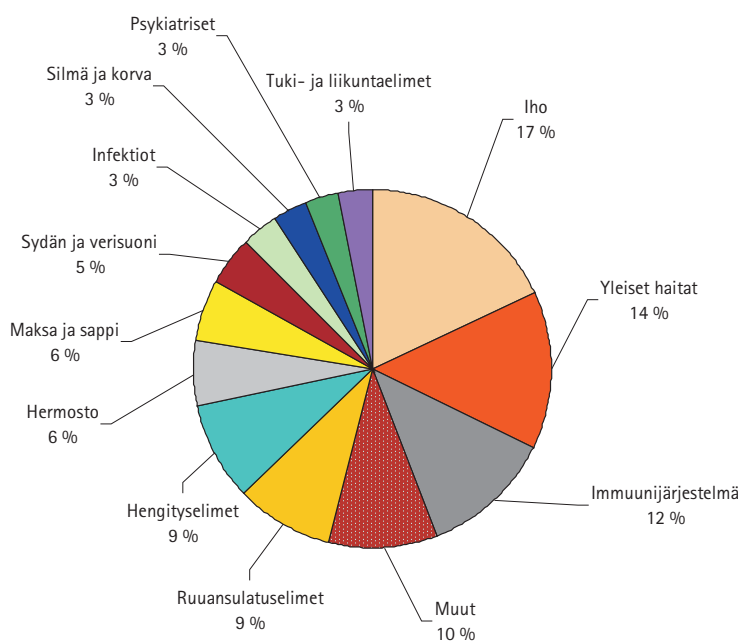
On mielenkiintoista, että (ihotautilääkkeeksi luokitellusta) suun kautta otettavasta terbinafiinista saatiin 15 ilmoitusta, mutta muista systeemisistä sienilääkkeistä ilmoitettiin vain 9 kertaa. Kaikki terbinafiinista ilmoitetut haitat kohdistuivat ihoon. Yhdessä ilmoituksessa oli lisäksi mainittu makuaistin menetys, mikä on tunnettu terbinafiinin haitta. Makuaisti yleensä palautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Pitkittyessään vaiva voi johtaa iäkään henkilön ravitsemustilan heikkenemiseen.

### Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet

ACE:n estäjästä ilmoitettiin 80 kertaa ja angiotensiinireseptorin salpaajista 22 kertaa (mukaan on laskettu diureettiyhdistelmävalmisteet). Enalapriilia sisältävästä valmisteesta oli 45 ilmoitusta ja kaptopriilista 21. Näillä yleisimmät haitat olivat yskä (20),

angioedeema (10) ja verenkuvaumuutokset (10), kuten agranulosytoosi. Diureeteista saatiin ilmoituksia 54, eniten hydroklooritiatsidin ja kaliumia säästävän diureetin yhdistelmästä (19). Kaliuminestäjien 51 ilmoituksesta suurin osa koski diltiatseemia (28), jonka haitoista lähes kaikki olivat iho-oireita. Beetasalpaajista saatiin ilmoituksia 37.

Statiinien (ilmoituksia yhteensä 44) kohdalla eniten ilmoitettiin atorvastatiinista (17) ja simvastatiinista (11). Odotetusti ilmoitettiin eriasteisista lihaskivelmistä (16) ja maksahaitoista (13). Lihaskivelmät voivat olla vaikeasti tunnistettavia iäkkäillä, jos sekä potilas että lääkäri ajattelevat niiden liittyvän yleiseen raihaantumiseen. Yhteisvaikutukset lisäävät statiinien haittavaikutusten riskiä. Esimerkiksi klaritromysiinin (500 mg/vrk) ja simvastatiinin (80 mg/vrk) yhteiskäyttöön liittyi 85-vuotiaalla naisella raskaudenkaltaisuus ja maksa-arvojen nousu kymmenkertaiseksi. Lääkehoidot lopetettiin ja potilas toipui. Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä ja simvastatiini sen substraatti. Toisessa tapauksessa 77-vuotiaan miehen lääkitykseen kuului oraalinen flukonatsoli (150 mg/vrk) ja atorvastatiini (40 mg/vrk), jonka metabolia on CYP3A4-välit-



Kuva 2. Ikäihmisillä ilmenneet haitat kohde-elinryhmittäin.

teistä. Potilaalle kehittyi rabdomyolyysi ja monielinvaurio, johon hän menehtyi.

Yksittäisiä sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä, joista tuli yli 10 ilmoitusta olivat amiodaroni (15) ja metyyliidopa (15). Digoksiinista saatiin 9 ilmoitusta, joista suurin osa oli sydämeen kohdistuneita haittoja. Digoksiinin vaikutukset voimistuvat iäkkäillä johtuen heikentyneestä munuaisten toiminnasta. Useat digoksiinin merkittävistä yhteisvaikutuksista ovat p-glykoproteiinivälitteisiä. Yhdessä ilmoituksessa kuvattiin 76-vuotias mies, jolle kehittyi bradykardia, turvotuksia, väsymystä ja kohonnut seerumin digoksiinipitoisuus sen jälkeen kun digoksiinin rinnalle oli aloitettu p-glykoproteiinin estäjä itrakonatsoli. Itrakonatsolihoitoon lopettamisen myötä digoksiinipitoisuus palautui hoitotasolle ja oireet hävisivät.

### Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet

Keskushermostoon vaikuttavista lääkkeistä eniten haittoja ilmoitettiin epilepsialääkkeistä (58) ja psykoosilääkkeistä (54). Epilepsialääkkeistä ilmoitetuimpia olivat karbamatsapiini ja pregabaliini (kummastakin 16 ilmoitusta) sekä fenytoiini (14). Näiden haittavaikutuksista suurin osa oli ihoreaktioita. Pregabaliinia käytetään epilepsian lisäksi neuropaattisen kivun hoidossa. Sen haitoista 10 kohdistui hermostoon tai psyykeen, potilailla ilmeni mm. sekavuutta. On olennaista aloittaa iäkkäiden hoito tarpeeksi pienellä annoksella (esim. 25 mg pregabaliinia kahdesti vuorokaudessa) ja seurata vastetta ja haittavaikutuksia.

Dementiaalilääkkeinä käytetyistä koliiniesteraasineistä saatiin 41 ilmoitusta, donepetsiilista 20, rivastigmiinista 16 ja galantamiinista 5. Eniten ilmoituksia oli sydämen harvalyöntisyydestä tai eteis-kammiokatkoksesta (10), ruuansulatuskanavan oireista, kuten oksentelusta ja ripulista (10) sekä maksahaitoista (3). Parkinson-lääkkeistä ilmoituksia saatiin

yhteensä 28, eniten bromokriptiiniä, jonka kaikki 7 ilmoitusta kuvasivat erilaisia keuhko- tai pleurafibroosin ilmentymiä. Psykoosilääkkeistä ilmoituksia saatiin yhteensä 54 (eniten risperidonista, 7 kappaletta) sekä rauhoittavista ja unilääkkeistä yhteensä 16 (eniten tsolpideemista, 5). Opioideista ilmoituksia tuli yhteensä 27, ilmoitetuin oli tramadoli (15). Tramadolin ilmoituksista 9 kuvasi hermoston ja psyyken haittoja, kuten sekavuutta ja hallusinaatioita.

Masennuksen hoitoon käytetyistä lääkkeistä tuli eniten ilmoituksia mianseriinista, jonka 46 haitasta 38 oli verenkuvamuutoksia, useimmiten eriasteisia leukopenioita. Samoin mirtatsapiinin 17 ilmoituksesta 8 kuvasi verenkuvamuutoksia. SSRI-lääkkeistä saatiin 29 ilmoitusta, eniten sitolopraamista (15), jonka ilmoitetuin yksittäinen haitta oli hyponatremia (4).

### Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet

Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeistä eniten ilmoitettiin tulehduskipulääkkeistä, joista suurin ryhmä oli koksibit (64 ilmoitusta). Propionihappojohdokista (ibuprofeeni, naprokseeni ja ketoprofeeni) saatiin yhteensä 38 ilmoitusta, fenamaateista 17, indometasiinista 15 ja diklofenakista 13. Selekoksiibin 20 ilmoituksesta 8 sisälsi ihohaitan ja kolmessa kuvattiin suolistoverenvuoto. Selekoksiibi on sulfonamidirakenteinen, eikä sitä saa määrätä sulfa-allergisille. Etorikoksiibin 13 ilmoituksesta kolmessa kuvattiin sydämen vajaatoimintaa, pohjukaissuolen haavaumasta oli 2 ilmoitusta. Jo markkinoilta poistuneesta nimesulidista tuli 28 ilmoitusta ja niistä suurin osa (21) (vuosina 1999–2002) kuvasi maksahaittoja. Mahalaukun tai pohjukaissuolen haavasta ilmoitettiin kolmesti.

Allopurinolista ilmoituksia tuli 26 ja bisfosfonaateista 30. Allopurinolin haitoista 15 oli erilaisia verenkuvamuutoksia, tavallisimmin agranulosytoosi, ihohaittoja oli 10. Bisfosfonaateista eniten il-

moituksia tuli suun kautta otettava alendronaatista (16), joka aiheutti useimmiten ruokatorven tai mahalaukun haavaumia (6) tai nivelkipuja (2). Ruuansulatuskanavan alkuosan haavaumien estämiseksi alendronaatin käyttöä on ohjattava tarkoin, jotta lääke tulee otetuksi oikein. Laskimonsisäisesti annettavan tsoledronihapon 7 ilmoituksesta 5 kuvasi (leuan) osteonekroosia, joka voi olla erittäin ikävä ja elämänlaatua huonontava haitta. Riskin vähentämiseksi hampaat tulisi hoitaa kuntoon ennen tsoledronihappohoidon aloitusta.

### Ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet

Ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeistä ilmoituksia saatiin biguanideista (27 ilmoitusta, joista 17 metformiinista ja 10 markkinoilta poistetusta fenformiinista) ja sulfonyyliureoista (27). Metformiinin ilmoituksista 10 kuvasi maitohappoasidoosia, valtaosa sulfonyyliureoiden ilmoituksista taas kuvasi hypoglykemiaa. Maitohappoasidoosi on hyvin harvainen haitta, mutta iäkkäillä ja aliravituilla potilailla vaara on suurempi. Samoin hypoglykemiaa kehittyy helpommin iäkkäille, jos munuaistoiminta on heikentynyt. Tällöin erityisesti glibenklamidin hypoglykeeminen vaikutus pitelee, koska sen aktiivista metaboliittia kertyy elimistöön.

Sulfasalatsiinista ilmoituksia saatiin 19, suurin osa (12) verenkuvamuutoksista, tavallisimmin agranulosytoosista. Samoin metamsoli-pitofenoniyhdistelmävalmisteeseen (Litalgin) 18 ilmoituksesta suurin osa on (11) valkosoluhaittoja. Agranulosytoosin riskin vuoksi metamsolin käytön tarpeellisuutta tulisi harkita tarkoin. Lisäksi potilaille pitää antaa selvät ohjeet hoidon lopettamiseksi ja lääkäriin hakeutumiseksi välittömästi, kun agranulosytoosiin viittaavia oireita (kuumeilu, kurkkukipu ja huonovointisuus) ilmaantuu.

Protonipumpun estäjistä saatiin 15 ja H<sub>2</sub>-salpaajista 12 ilmoitusta, näiden lääkkeiden hai-

tat kohdistuivat tasaisesti eri elinjärjestelmiin.

### Veritautien lääkkeet

Veritautien lääkkeitä ilmoitettiin varfariinista 41 kertaa. Näistä 33:ssa kuvattiin joku vuoto, joista 12 johti potilaan menehtymiseen. Tavallisimmin vuoto oli kallonsisäinen (12) tai suolistovuoto (8). Kallonsisäisistä vuotoista 4 oli aivoverenvuotoja, joiden riski iäkkäillä varfariinihoitoa saavilla potilailla on suurempi kuin nuoremmilla. Loput 8 tapausta olivat vuotoja kovalvon alle, joille oli yhteistä se, että mitään altistavaa vammaa ei yleensä ollut tiedossa. Yhteisvaikutuksista yleisin oli mikonatso-lioraaligeelin aiheuttama CYP-2C9-estoon liittynyt INR-arvon suureneminen (4 ilmoitusta). Iäkkäillä voi olla hankaluuksia INR-seurannan hallinnassa. Eräs 82-vuotias nainen oli jatkanut varfariinia ilman INR-seurantaa, koska lääkitys oli ollut tarkoitus lopettaa, mutta potilas oli jatkanut hoitoa epähuomiossa. Potilas sai kuolemaan johtaneen suolistoverenvuodon. Toisessa tapauksessa 79-vuotiaan naisen verenvuotoon johtaneen liian suuren INR-arvon synny oli "katkos INR-seurannassa epähuomiossa".

Hepariineista saatiin 14 ilmoitusta ja muista aggregaation estäjistä 30 ilmoitusta, eniten miniase-tyylisalisyylihaposta (8), klopido-greelistä (7) ja dipyridamolista (6). 13 ilmoitusta saatiin alteplaa-sista, jonka haitoista tavallisin oli aivoverenvuoto (8) potilailla, joilla käyttöaiheena oli aivoinfarkti. Lisäksi yhdessä ilmoituksessa kuvattiin 80-vuotias mies, joka saatuaan sydäninfarktin hoitoon alteplaasia sai molempiin silmiin korioidean (suonikalvon) verenvuodon ja sokeutui pysyvästi.

### Muut

Syöpälääkkeistä ja immuunivas-teen muuntajista yli 10 ilmoitusta koski metotreksaattia (27) ja at-satiopriinia (10). Muista lääke-ryhmistä yli 10 ilmoitusta saatiin tamsulosiinista (20), karbimatso-lista (19), jopromidista (17) ja verteporfiinista (11). Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun käytettävän tamsulosiinin tavalli-sin haitta oli alfa-salpauksen liit-tyvä pienen pupillin oireyhtymä IFIS (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*), joka vaikeuttaa kaihi-leikkausta (16). Kilpirauhasen lii-katoimintaan käytettävän karbi-matsolin kaikki ilmoitukset kos-kivat granulosityopeniaa. Tietoko-netomografiavarjoaine jopromidi aiheutti erilaisia yliherkkyysoirei-ta, kuten ihottumia, pahoinvoin-tia ja anafylaktisia reaktioita (4). Verteporfiinia käytetään valoher-kisteenä verkkokalvon ikärappeu-man hoidossa ja sille tyypillinen haitta on selkäkipu, josta saatiin 9 ilmoitusta.

### Haittavaikutuksia ikäihmisillä

**75-vuotiaalle miehelle** kehittyi skopolamiinisilmätippojen aloit-tamisen jälkeen unettomuutta ja kiihtyneisyyttä. Lääkitys lopetetiin, mutta potilas ei ollut ilmoi-tusta tehtäessä 5 päivää myöhem-min vielä toipunut. Skopolamiini

on antikolinergi, jota käytetään iriiteissä (värikalvon tulehdus) laajentamaan silmäterää. Se voi aiheuttaa muskariinireseptorisal-pauksesta johtuvia haittoja, kuten suun kuivumista, ummetusta ja virtsaamisvaikeuksia. Keskusher-mostoon kohdistuvat haitat ovat harvinaisia, mutta mahdollisia.

**77-vuotias nainen** sai trama-dolilääkityksen (100 mg/vrk) aloituksen jälkeen neljä yöllistä tajunnanmenetyskohtausta, ker-ran seisoma-asennosta ja kolmesti tuolilta pudoten. Jälkeenpäin hä-nellä oli ilmennyt rintakipua ja vasemman käden puutumista. Tramadolihoidon lopettamisen jälkeen ei uusia kohtauksia enää ilmennyt. Erityisesti iäkkäät ovat herkkiä tramadolin haittavaiku-tuksille kuten huimaukselle. Siksi hoito tulisi aloittaa pienellä an-noksella vastetta ja haittoja seu-raten, hoitoannokseksi voi riittää pienempi annos kuin nuoremmil-la (esim. 50–150 mg/vrk).

**79-vuotiaalle miehelle** aloitet-tu donepetsiililääkitys (5 mg/vrk) jouduttiin lopettamaan parin kuukauden käytön jälkeen, koska koko lääkkeen käytön ajan poti-lasta (tai paremminkin hänen vai-moan) vaivasi yletön hypersek-suaalisuus. Oire loppui donepet-siilin käytön lopetuksen myötä.

**79-vuotias nainen**, jolla oli ol-lut noin kolmen kuukauden ajan käytössään ramipriili (10 mg/







vrk), alkoi oksennella, lisäksi ilmeni huimausta ja rytmihäiriötuntemuksia. Hänellä todettiin munuaisten vajaatoiminta ja hyperkalemia. Ramipriilin käyttö lopetettiin ja potilas sai Resoniumia (kationinvaihtaja) ja nestehoitoa. Ilmoituksen tekohetkellä hän ei ollut vielä toipunut. ACE:n estäjät heikentävät munuaisten toimintaa erityisesti, jos potilas on huonosti nesteytetty, kuten esimerkiksi ripulin tai kuumeisen infektion yhteydessä. Tulehduskipulääkkeet vaikuttavat samansuuntaisesti.

**80-vuotias nainen** oli käyttänyt metamitsoli-pitofenoniyhdistelmävalmistetta (Litalgin) tarvittaessa parin vuoden ajan, kun hänelle nousi kuume. Sairaalassa todettiin agranulosoitoosi ja siihen liittyvä septinen infektio. Häntä hoidettiin laajakirjoisilla antibiooteilla ja valkosolukasvutekijällä. Potilas toipui agranulosoitosta, mutta sairaalahoidon aikana yleiskunto ja liikuntakyky heikkenivät. Hän ei voinut toistaiseksi palata entiseen hoitopaikkaansa vanhainkotiin, vaan hänet siirrettiin terveyskeskuksen osastolle jatkohoitoon.

**80-vuotias nainen** sai nivelo-

reisiin diklofenaakkia, muina lääkityksinä olivat klonatsepaami, alendronaatti ja tsopikloni. Potilaalle tuli jonkinlainen tajuttomuuskohtaus. Tässä yhteydessä todettiin keltaisuutta sekä transaminaasien ja bilirubiiniarvojen suurenemista. Taustalta ei löytynyt infektiota tai autoimmuunitautia. Maksabiopsialöydös sopi lääkkeen aiheuttamaan maksavaurioon, jonka aiheuttaja on todennäköisimmin diklofenaakki. Kaikki lääkähoidot tauotettiin ja aloitettiin prednisolonikuuri. Seurannassa transaminaasi- ja bilirubiiniarvot laskivat ja alendronaattihoido aloitettiin uudelleen.

**82-vuotias mies** aloitti tsolpideemihoidon 10 mg:n annoksella iltaisin. Sen jälkeen alkoi ilmetä öisin unissakävelyä, harhakuvitelmia, outoja unia, lisäksi "puhunut outoja". Oireet hävisivät, kun lääkehoito lopetettiin.

**84-vuotias mies** oli käyttänyt eteivärinän vuoksi varfariinia useamman vuoden ajan, kun hänelle kehittyi mahdollinen *purple toe* -oireyhtymä: varpaat muuttuivat sinipunertaviksi ja kipuaikin oli. Oireet hävisivät, kun varfariini oli tauolla hammastoitteiden vuoksi ja ilmestyivät jäl-

leen lääkityksen aloittamisen myötä. Oireet hävisivät, kun varfariinihoito lopetettiin kokonaan. Oireiden ajatellaan syntyvän siten, että varfariinihoidon aikana ateroskleroottisen plakin sisään tihkuva veri lähettää verenkiertoon pieniä kolesterolitulppia, jotka juuttuvat pieniin suoniin.

**85-vuotias naiselle** aloitettiin trimetopriimilääkehoito (300 mg/vrk). Ensimmäisen tabletin ottamisen jälkeen hänelle tuli huono olo ja kuume sekä sekavuutta. Tajunnantaso laski ja potilas jouduttiin intuboimaan. Hänellä todettiin aseptinen meningiitti (aivokalvotulehdus), joka uusiutui kun potilas sai sairaalassa uudelleen trimetopriimia. Hän altistui vahingossa vielä kerran kotiuutumisen jälkeen trimetopriimille ja joutui seuraavana päivänä sairaalaan tajunnan tason laskun vuoksi. Aseptinen meningiitti on trimetopriimin tunnettu, joskin harvinainen haitta.

**87-vuotias miehelle** tuli klopido-greelihoitoon (75 mg/vrk) aloittamisen jälkeen näköharhoja. Hän näki olemattomia eläimiä, muurahaisia ja ihmisiä. Potilas toipui lääkityksen lopettamisen jälkeen. Vastaavanlaisia oireita (sekavuus ja hallusinaatiot) on kuvattu satunnaisesti klopido-greelihoitoa saaneilla potilailla.

**95-vuotias mies** tuli levottomaksi siprofloksasiinihoidon (500 mg/vrk) aloittamisen jälkeen. Lisäksi ilmeni suisidaalista käyttäytymistä. Potilas ei osannut itse kuvailla, miksi oli niin paha ja levoton olo. Oireet hävisivät lääkityksen loppumisen myötä. Erilaiset psyyken oireet, kuten ahdistus, masennus, hallusinaatiot, jopa psykoottiset reaktiot, joihin voi liittyä itsetuhoisuutta, ovat tunnettuja, mutta onneksi harvinaisia fluorokinolonien haittoja.

## Beetalaktaamilääkkeiden keskushermostohaitoista

Lähes puolet Suomessa käytetyistä bakteerilääkkeistä on beetalaktaamirakenteisia antibiootteja, eli penisilliinejä, kefalosporiineja, monobaktaameja tai karbapeneemeja. Vuonna 2006 systeemisesti vaikuttavien bakteerilääkkeiden kokonaiskulutus oli 20,81 vuorokausiannosta (DDD)/1 000 asukasta/vrk. Tästä määrästä beetalaktaamien osuus oli 9,2 DDD eli 44 %. Käytetyimmät lääkeaineet olivat amoksisilliini (2,4 DDD eli 12 % bakteerilääkkeistä), kefaleksiini (2,3 DDD, 11%) ja fenoksimetyylipenisilliini (1,6 DDD, 8 %).

Beetalaktaamiantibiootit ovat yleisesti varsin hyvin siedettyjä lääkkeitä, mutta niiden on myös kuvattu aiheuttaneen merkittäviäkin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia (taulukko). Suomessa käytössä olevista beetalaktaameista kaikkien neurotoksisimpia ovat bentsoyylipenisilliini ja imipeneemi sekä stafylokokkipenisilliinit kloksasilliini ja dikloksasilliini.

Suurten beetalaktaamilääkeannosten tiedetään altistavan epileptisille kohtauksille. Erityisen herkkä keskushermostohaitoille ovat iäkkäät potilaat ja potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Muita altistavia seikkoja ovat keskushermoston sairaus, veri-aivoesteen vaurio (esim. pään vamman seurauksena) ja muiden, kouristuskynnystä alentavien tai nefrotoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö.

Antibioottien lääkehaittojen syntymekanismeja ei tunneta tar-

kasti. Mahdollisia tekijöitä ovat mm. GABA-antagonismi, pyridoksiiniantagonismi, proteiinisynteesin inhibitio ja yhteisvaikutukset alkoholin kanssa.

### Penisilliinit

Suuret parenteraalisesti annetut penisilliiniannokset voivat merkittävässä määrin estää aivojen GABA-välitteistä säätelyä ja siten laskea kouristuskynnystä. Prokaiinipenisilliini-injektio saattaa joillekin potilaille aiheuttaa ns. Hoignen oireyhtymän, jolle tyypillisiä oireita ovat aistihavaintojen vääristymät, jopa hallusinaatioita, sekä intensiivinen ahdistuneisuus ja kuolemanpelko. Myös amoksisilliinin on raportoitu aiheuttaneen psykoottisia oireita. Fenoksimetyylipenisilliiniin käyttöön liittyviä aivokalvotulehduksia on myös raportoitu.

### Karbapeneemit ja monobaktaamit

Karbapeneemeista imipeneemin on kuvattu aiheuttaneen epileptisiä kohtauksia jopa 1,5 %:lle potilaista, kun taas meropeneemi ja ertapeneemi ovat tässä suhteessa selvästi turvallisempia lääkkeitä. Imipeneemin neurotoksisuus on liittynyt erityisesti tilanteisiin, joissa potilas on saanut painoon ja/tai munuaisfunktion suhteutettuna suuren annoksen lääkettä. Karbapeneemien keskushermostohaitat johtunevat niiden vaikutuksesta GABA<sub>A</sub>-reseptori-alatyyppiin.

Atstreonaamikin saattaa har-

vinaisena hättanaan aiheuttaa kouristuksia, jotka todennäköisesti myös johtuvat GABAn reseptorisitoutumisen inhibitiosta.

### Kefalosporiinit

Kirjallisuudessa raportoidut kefalosporiinien keskushermostohaitat, kuten hallusinaatioita, kouristukset, levottomuus ja sekaavuus, ovat useimmiten ilmenneet potilailla, joilla on ollut munuaisten vajaatoiminta. Kefalosporiineja saaneilla munuaispotilailla alentuneen tajunnantason syyinä on saattanut olla jopa lääkkeen aiheuttama ei-kouristuksellinen *status epilepticus*. Kefalosporiinihoitoon liittyvää enkefalopatiaa on raportoitu myös potilailla, joilla on normaali munuaisfunktio. Olen kuvannut tämän lehden edellisessä numerossa 16-vuotiaan potilaan, joka sai kefaleksiinihoidon aikana sairaalahoitoa vaatineen sekavuustilan. Hänellä altistavana tekijänä on saattanut olla aikaisempi kalloaivovamma.

### Lopuksi

Vaikka beetalaktaamiantibioottien aiheuttamat vakavat keskushermostohaitat ovat harvinaisia, lääkkeiden laajassa käytössä niitä kuitenkin silloin tällöin ilmenee. Keskeinen neurotoksisten vaikutusten riskitekijä on lääkkeen pitoisuus aivokudoksessa. Riskiä lisäävät siten poikkeuksellisen suuret lääkepitoisuudet (annostusvirhe, munuaisten vajaatoiminta, lääkkeiden yhteis-

## Beetalaktaamiantibioottien keskushermostohaittoja

Lääkeaine/lääkeryhmä                      Pharmaca Fennicassa kuvatut keskushermostohaitat

### Penisilliinit

Fenoksimetyylipenisilliini	Aivokalvontulehdus <sup>5</sup> , kouristukset suurilla annoksilla (yli 20 milj. IU/vrk)
Bentsyylipenisilliini	Keskushermostotoksisuuden aiheuttamat oireet (mm. kouristukset) suurilla annoksilla <sup>4</sup>
Amoksisilliini (+ klavulaanihappo)	Huimaus <sup>3</sup> , päänsärky <sup>2</sup> , yliaktiivisuus <sup>5</sup> , ahdistuneisuus <sup>5</sup> , unettomuus <sup>5</sup> , sekavuus <sup>5</sup> , aggressiivisuus <sup>5</sup> , aivokalvontulehdus <sup>5</sup> , kouristukset <sup>5</sup>
Kloksasilliini, dikloksasilliini	Uneliaisuus <sup>4</sup> , sekavuus <sup>4</sup> , kouristukset (suurten parenteraalisten annosten jälkeen) <sup>4</sup>
Piperasilliini + tatsobaktaami	Päänsärky <sup>3</sup> , unettomuus <sup>3</sup> , hallusinaatiot <sup>4</sup>

### Karbapeneemit

Ertapeneemi	Päänsärky <sup>2</sup> , heitehuimaus <sup>3</sup> , uneliaisuus <sup>3</sup> , unettomuus <sup>3</sup> , sekavuus <sup>3</sup> , kouristukset <sup>3</sup> , agitaatio <sup>4</sup> , ahdistuneisuus <sup>4</sup> , masentuneisuus <sup>4</sup> , vapina <sup>4</sup> , hallusinaatiot
Meropeneemi	Päänsärky <sup>3</sup> , parestesiat <sup>3</sup> , kouristukset <sup>4</sup>
Imipeneemi	Kouristukset, hallusinaatiot, parestesiat, sekavuus, epileptistyyppiset oireet

### Monobaktaamit

Atstreonaami	Heikkous <sup>3</sup> , parestesiat <sup>3</sup> , sekavuus <sup>3</sup> , huimaus <sup>3</sup> , pyörrytys <sup>3</sup> , unettomuus <sup>3</sup> , korvien soiminen <sup>3</sup> , kouristukset <sup>4</sup>
--------------	--

### Kefalosporiinit

Kefadroksiili	Päänsärky <sup>6</sup> , huimaus <sup>5</sup> , hermostuneisuus <sup>5</sup> , unettomuus <sup>5</sup> , uupumus <sup>5</sup>
Kefaleksiini	Päänsärky <sup>4-5</sup> , huimaus <sup>4-5</sup> , toksinen psykoosi <sup>4-5</sup>
Kefaklori	Yliaktiivisuus <sup>4</sup> , hermostuneisuus <sup>4</sup> , unettomuus <sup>4</sup> , sekavuus <sup>4</sup> , huimaus <sup>4</sup>
Kefuroksiimi(aksetiili)	Päänsärky <sup>2-3</sup> , huimaus <sup>3</sup> , heitehuimaus <sup>5</sup> , levottomuus <sup>5</sup> , hermostuneisuus <sup>5</sup> , sekavuus <sup>5</sup>
Keftatsidiimi	Päänsärky <sup>3</sup> , huimaus <sup>3</sup> , tuntoharhat <sup>3</sup> , makuaistin muutokset <sup>3</sup> , lihaskouristukset <sup>3</sup> , tajunnan häiriöt <sup>3</sup> , parestesia <sup>5</sup>
Keftriaksoni	Päänsärky <sup>3-5</sup> , huimaus <sup>3-5</sup>
Kefotaksiimi	Enkefalopatia (esim. tajunnan heikkeneminen, epänormaalit liikkeet ja kouristukset) suurilla annoksilla
Kefepiimi	Päänsärky <sup>4</sup> , kouristukset <sup>6</sup> , parestesiat <sup>5</sup>

Pharmaca Fennicassa esitetty arvio haittavaikutusten yleisyydestä: <sup>1</sup>hyvin yleinen (> 1/10), <sup>2</sup>yleinen (> 1/100 ja < 1/10), <sup>3</sup>melko harvinainen (> 1/1 000 ja < 1/100), <sup>4</sup>harvinainen (> 1/10 000 ja < 1/1 000), <sup>5</sup>hyvin harvinainen (< 1/10 000, mukaan lukien yksittäiset raportit).

vaikutukset) ja lääkkeen lisäänty-  
nyt penetroituminen keskus-  
hermostoon (veri-aivoesteen vau-  
rio, keskushermoston sairaus).

Kun antibioottihoitoa saava  
infektiopotilas valittaa päänsär-  
kyä, väsymystä ja/tai outoa oloa,  
kyseessä saattaa itse sairauden  
ohella olla myös lääkkeen todelli-  
nen vaikutus aivoissa.

## Luettavaa

Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Li PK.  
Mechanisms of antibiotic neurotoxicity  
in renal failure. Int J Antimicrob  
Agents. 2004;23(3):213–7.

Hantson P, Leonard F, Maloteaux JM,  
Mahieu P. How epileptogenic are the  
recent antibiotics? Acta Clin Belg 1999;  
54(2):80–7.

Schliamser SE, Cars O, Norrby SR.  
Neurotoxicity of beta-lactam antibio-

tics: predisposing factors and patho-  
genesis. J Antimicrob Chemother 1991;  
27(4):405–25.

Snaveley SR, Hodges GR. The neuroto-  
xicity of antibacterial agents. Ann In-  
tern Med 1984;101(1):92–104.

Sternbach H, State R. Antibiotics: neu-  
ropsychiatric effects and psychotropic  
interactions. Harv Rev Psychiatry  
1997;5(4):214–26.

# Lääkelaitos muistuttaa kuluttajia nettitiedon arvioinnin tärkeydestä

*Internetistä löytyvän tiedon laatuun kannattaa suhtautua kriittisesti. Lääkelaitoksen verkkosivuilla julkaistu KATSE-tarkistuslista kertoo, mitä tiedon alkuperästä ainakin kannattaa tarkistaa.*

Internetin merkitys lääketiedon lähteenä on kasvanut (1), ja erityisesti nuoret arvostavat sen käytön helppoutta ja nopeutta (2). Kuluttajien tiedonhaku- ja arviointitaidoissa on kuitenkin havaittu puutteita (3), mikä hankaloittaa netin runsaan tietomäärän hyödyntämistä. Tietoa haetaan verkosta useimmiten hakukoneen avulla (3, 4, 5). Hakusanat ovat kuitenkin usein lyhyitä ja jopa väärin kirjoitettuja (3), ja yleensä vain ensimmäiset hakutulokset tarkistetaan (6). Sivujen taustatietoja, kuten kirjoittajaa, omistajaa tai sidonnaisuuksia ei juuri huomioida (3, 5, 6). Tutkimusten mukaan kuluttajat ovat kuitenkin huolissaan Internetistä löytyvän tiedon laadusta ja kaipaavat tukea nettitiedon luotettavuuden arvioinnissa (3, 4, 7).

Potilasinformaatio on yksi eurooppalaisen lääkepolitiikan keskeisiä puheenaiheita. Siihen liittyviä ongelmia käsitellään lääkkeiden suhteellisen vaikuttavuuden ja hinnoittelun ohella Euroopan komission asettamassa Lääkefoorumissa (8). Foorumin alaisuudessa työskennelleen potilasinformaatiotyöryhmän tavoitteena on ollut parantaa potilaille tarkoitettua, sairauteen ja sen hoitamiseen liittyvän informaation saatavuutta ja laatua (8). Erityistä huomiota on kiinnitetty Internetin kautta välitettävään tietoon.

KATSE-lista on laadittu Lääkelaitoksessa Lääkefoorumin potilasinformaatiotyöryhmän tarpeisiin. Työkalun avulla halutaan muistuttaa kuluttajia tiedon laadun arvioinnissa keskeisten taustatietojen (Kirjoittaja, Ajankoh-taisuus, Tarkoitus, Sponsorointi ja Evidenssi) tarkistamisen tärkeydestä. Työkalu on alun perin laadittu englanniksi (DARTS – *Date, Author, References, Type, Sponsor*) ja se on julkaistu myös Lääkefoorumin verkkosivuilla (9).

Tiedon laadun arviointiin tarkoitettuja työkaluja on julkaistu myös aiemmin. Tällaisia ovat mm. englantilainen *Discern* (10) ja amerikkalainen *Medline Plus Guide to Healthy Web Surfing* (11). Myös useat järjestöt, kuten *Health on the Net Foundation* (12) ja *American Medical Association* (13), ovat julkaisseet erityisesti sisällöntuottajien avuksi tarkoitettuja koodistoja, joissa luetellaan luotettavan tiedon tunnusmerkkejä. Tutkimusten mukaan apuvälineitä ei kuitenkaan tunneta ja niiden käyttäminen on kuluttajien mielestä aikaavievää ja työlästä (14, 15). Myös kieli-ongelmat rajoittavat työkalujen käyttöä, sillä niistä suurin osa on tarjolla vain englanniksi.

KATSE-lista on laadittu olemassa olevia kriteereitä ja apuvälineitä hyödyntäen. Tavoitteena on ollut luoda mahdollisimman

yksinkertainen ja helposti käytettävä apuväline, joka myös muistuttaisi suomalaisia kuluttajia kriittisen tiedonhaun tärkeydestä.

## Kirjallisuus

1. Närhi U. Internet suomalaisten lääketiedon lähteenä. TABU 3.2007, 8–10.
2. Ivanitskaya L, O'Boyle I, Casey AM. Health Information Literacy and Competencies of Information Age Students: Results from the Interactive Online Research Readiness Self-Assessment (RRSA). J Med Internet Res 2006;8 (2):e6.
3. Morahan-Martin JA. How do internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. Cyber Behav 2004;7:497–510.
4. Peterson G, Aslani P, Williams KA. How do consumers search for and appraise information on medicines on the Internet? A qualitative study using focus groups. J Med Internet Res 2003; 5:e33.
5. Fox S. Online Health Search 2006. Pew Internet & American Life Project, 2006. Saatavilla [http://www.pewinternet.org/pdfs/PIP\\_Online\\_Health\\_2006.pdf](http://www.pewinternet.org/pdfs/PIP_Online_Health_2006.pdf), luettu 16.8.07.
6. Eysenbach G, Köhler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. Br Med J 2002 Mar 9;324(7337):573–7.



7. Childs S. Developing health website quality assessment guidelines for the voluntary sector: outcomes from the Judge Project. *Health Info Libr J* 2004; 21 Suppl 2:14–26.
8. Pharmaceutical forum. [http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp\\_pf\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp_pf_en.htm), luettu 16.8.07.
9. High level Pharmaceutical forum public consultation on health-related information to patients – related documents. [http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp\\_pf\\_pat\\_reldoc.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp_pf_pat_reldoc.htm), luettu 16.8.07.
10. Discern. <http://www.discern.org.uk/index.php>, luettu 16.8.07.
11. Medline Plus Guide to Healthy Web Surfing. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/healthywebsurfing.html>, luettu 16.8.07.
12. Health on the Net Foundation. <http://www.hon.ch/index.html>, luettu 16.8.07.
13. Winker MA, Flanagan A, Chi-Lum B, White J, Andrews K, Kennett RL, DeAngelis CD, Musacchio RA. Guidelines for medical and health information sites on the Internet. Principles governing AMA Web sites. *JAMA* 2000; 283:1600–6.
14. Wilson P. How to find good and avoid the bad or ugly: a short guide to tools for rating quality of health information on the internet. *Br Med J* 2002; 324(7337):598–602.
15. Bernstam E, Shelton D, Walji M, Meric-Bernstam F. Instruments to assess the quality of health information on the World Wide Web: what can our patients actually use? *Int J Med Inform* 2005;74:13–19.



LÄÄKELAITOS  
LÄKEMEDELVERKET  
NATIONAL AGENCY  
FOR MEDICINES

## KATSE

### Luotettavan lääketiedon arviointikriteerejä

←

**Kirjoittaja**

Kuka on kirjoittaja? Onko hän asiantuntija alallaan?

←

**Ajankohtaisuus**

Onko tieto ajankohtaista? Onko sitä päivitetty?

←

**Tarkoitus**

Mikä on kirjoituksen tarkoitus? Onko kyseessä esimerkiksi mainos, mielipidekirjoitus vai pyritäänkö objektiiviseen tiedon välitykseen?

←

**Sponsorointi**

Kuka rahoittaa sivustoa? Sponsorointi voi vaikuttaa valittuun näkökulmaan.

←

**Evidenssi**

Onko tiedon yhteydessä kerrottu, mihin se perustuu? Voiko viitteet jäljittää helposti?

Ulla Närhi, Pharmaceutical Forum, Working Group on Information to Patients 2007.



KATSE – luotettavan lääketiedon arviointikriteereitä Lääkelaitoksen verkkosivuilla ([www.laakelaitos.fi/kayttajat/laaketiedon\\_arviointi/index.html](http://www.laakelaitos.fi/kayttajat/laaketiedon_arviointi/index.html)). Yksittäistä kriteeriä klikkaamalla kuluttaja löytää aiheeseen liittyvää lisätietoa.

## Terapeuttiset vasta-aineet

Vasta-aineet eli immunoglobuliinit kuuluvat elimistömme puolustusjärjestelmän avainmolekyyleihin. Ne vastaavat elimistölle vieraiden organismien tai niiden osien (antigeenien) tunnistamisesta sekä osallistuvat näiden tuhoamiseen. Vasta-aineita tuottavat ja erittävät plasm soluiksi muuntu neet B-lymfosyytit eli B-solut. Jokainen yhden B-solun tuottama vasta-aine tunnistaa vain yhden tietyn rakenneosan eli epitoopin antigeenissa. Juuri tämä vasta-aineiden ainutlaatuisen tarkka ja luotettava tunnistusominaisuus eli spesifisyys tarjoaa hyvät mahdollisuudet uusien, entistä tehokkaampien täsmälääkkeiden kehittämiseen.

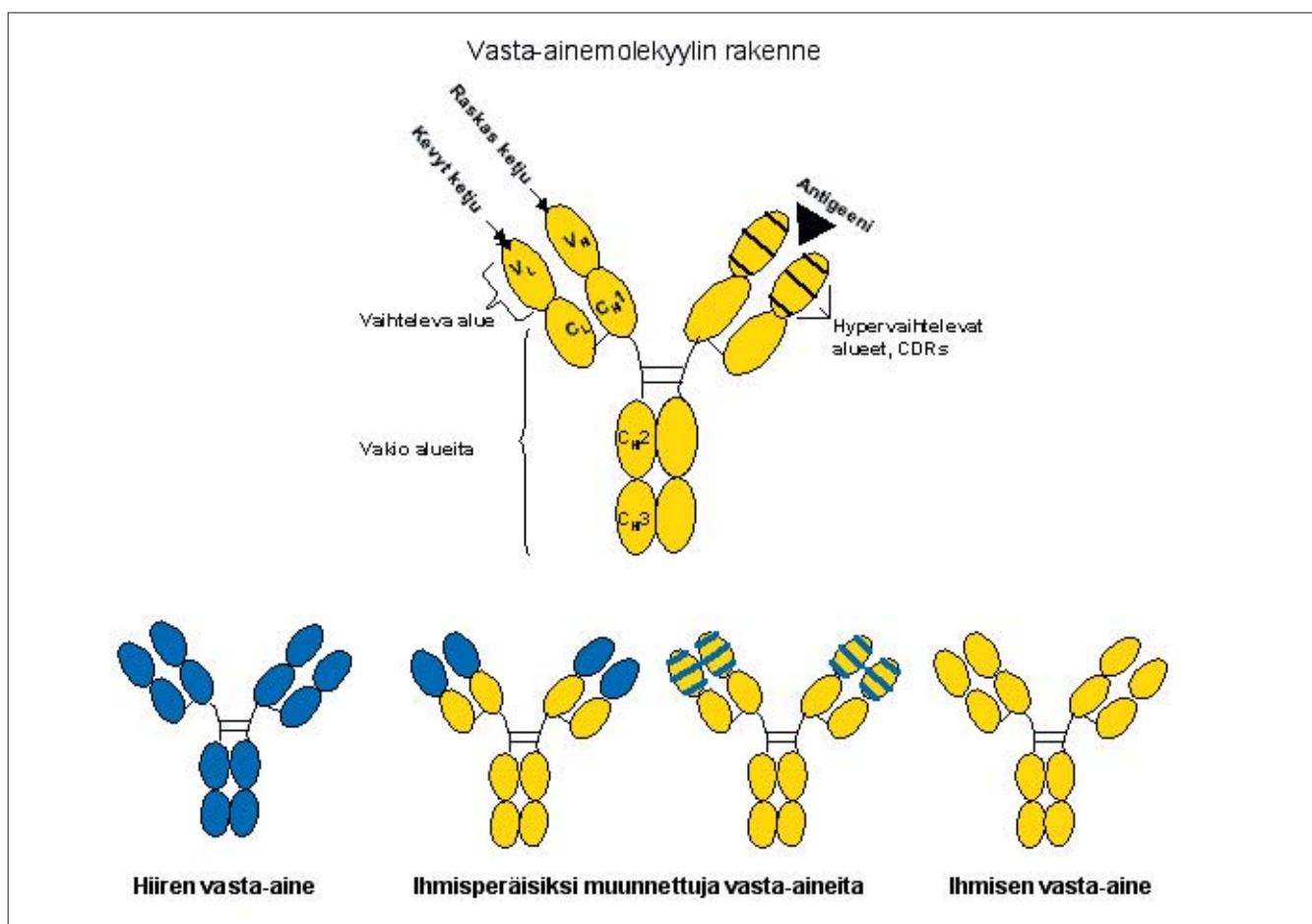
Eläimistä tai ihmisestä peräisin olevia polyklonaalisia vasta-aineita on käytetty jo vuosikymmenien ajan esimerkiksi monien infektio tautien ehkäisemisessä ja hoidossa. Polyklonaalisella vasta-aineella tarkoitetaan saman antigeenin eri epitooppeja tunnistavien vasta-aineiden seosta, joka on peräisin monesta vasta-aineita tuottavasta B-solusta (kloonista). Monoklonaalinen vasta-aine puolestaan on peräisin vain yhdestä B-solusta ja tunnistaa näin vain yhden tietyn epitoopin antigeenissa. Polyklonaalisia vasta-aineita voidaan eristää eläimen tai ihmisen seerumista kun taas monoklonaalisia vasta-aineita on tuotettu usein soluviljelmissä ns. hybridomatekniikalla. Monoklonaalisten vasta-aineiden myötä

vasta-aineisiin perustuva kliininen käyttöalue on laajentunut passiivisesta immunisoinnista ja immunologisen hyljintäreaktion hoidosta yleisten sairauksien, kuten syövän ja autoimmuunisairauksien hoitoon. Geeni- ja bioteknologian menetelmien kehittyminen on edelleen avannut uusia mahdollisuuksia vasta-aineiden rakenteiden muokkaamiseen ja ominaisuuksien parantamiseen.

Vasta-aineet ovat suuria proteiinimolekyylejä, jotka koostuvat kahdesta raskaasta ketjusta ja kahdesta kevyestä ketjusta. Kevyt ketju koostuu ns. vaihtelevan alueen ( $V_L$ ) ja vakioalueen ( $C_L$ ) rakenneyksiköstä. Raskaassa ketjussa on vaihtelevan alueen ( $V_H$ ) lisäksi kolme vakioaluetta ( $C_H1-C_H3$ ) (kuva). Raskaat ketjut ovat liittyneet toisiinsa sekä kevyihin ketjuihin rikkisiltojen välityksellä. Erilaisten vasta-aineiden yleisrakenne on sama, mutta molekyylit poikkeavat toisistaan antigeenin sitoutumisesta vastaavien vaihtelevien alueiden osalta. Antigeenin sitoutumisen spesifisyyttä säätelevät edelleen vaihtelevien alueiden sisällä olevat ns. hypervaihtelevat alueet (*CDRs, Complementary Determining Regions*). Vasta-aineiden terapeuttinen käyttö ei aina edellytä kokonaisen vasta-aineen käyttöä. Geenitekologian menetelmien avulla voidaan nykyään pienentää molekyylin kokoa tai liittää siihen muita toiminnallisia

osia sekä haluttaessa muokata ominaisuuksia edelleen käyttötarkoitukseen sopivaksi.

Monoklonaalisten vasta-aineiden terapeuttinen käyttö ei ole ollut ongelmatonta. Sytotoksiisiin vasta-aineisiin voi liittyä sytokiini stimulatioon tai solun hajoamiseen liittyviä vakavia haittoja. Monet terapeuttiset vasta-aineet lamaavat fysiologisia toimintoja kuten elimistön puolustusjärjestelmää. Tästä voi koitua ongelmia infektioiden ja kasvainten torjunnassa. Immuunijärjestelmä voi myös tunnistaa terapeuttisen vasta-aineen vieraaksi proteiiniksi ja kehittää antivasta-ainereaktion. Seurauksena voi olla tehon menetys tai yliherkkyyssreaktioita. Useat, etenkin vasta-aineterapian kehityksen alkuvaiheessa potilaiden hoitoon tarkoitetut monoklonaaliset vasta-aineet ovat olleet hiirestä peräisin. Ihmiselle vieraina proteiineina hiiren vasta-aineet ovat käynnistäneet immuunivasteen, joka on johtanut mm. vasta-ainehoidon tehon häviämiseen. Näitä ongelmia on pyritty ratkaisemaan geenitekniikan avulla tuottamalla soluviljelmissä vasta-aineita, joissa ihmisen vasta-aineen vakioalueet ovat liitetty esimerkiksi hiiren vasta-aineen antigeenia sitovaan vaihtelevaan osaan (kuva). Kimeerisissä molekyyleissä koko vasta-aineen vaihteleva osa on hiirestä peräisin ja ihmisestä peräisin olevan sekvenssin osuus on 60–70 %, kun taas vasta-aineessa, jossa vain



hypervaihtelevat alueet ovat hiirestä peräisin, ihmisperäisen sekvenssin osuus on 90–96 %. Nykymenetelmin on mahdollista tuottaa myös sekvenssiltään täysin ihmisen vasta-ainesekvenssiä vastaavaa molekyyliä mm. siirto-geenisissä hiirissä tai soveltamalla ns. bakteriofagitekniikkaa. Pelkkä vasta-ainesekvenssin muuttaminen ihmisperäiseksi ei kuitenkaan vielä tee vasta-aineesta toimivaa

lääkettä vaan molekyylin rakenteelta ja laadulta vaaditaan paljon muitakin ominaisuuksia. Monoklonaalisten vasta-aineiden laatuvaatimuksille on olemassa Euroopan lääkeviraston ohjeisto, jota ollaan parhaillaan uusimassa. Esimerkkeinä syövän hoidossa käytetyistä myös Suomessa myyntiluvallisista monoklonaalisista vasta-aineista mainittakoon rituksimabi ja trastutsumabi, joista edellinen

on Non-Hodgin-lymfooman ja nivelreuman hoitoon tarkoitettu kimeerinen hiiren/ihmisen vasta-aine ja jälkimmäinen rintasyövän hoitoon tarkoitettu vasta-aine. Autoimmuunitautien hoidossa käytetään yleisimmin tuumorinekroositekijää (TNF- $\alpha$ ) inhiboivia vasta-aineita (infliksimabi ja adalimumabi).

## Opas kasvirohdosvalmisteiden vaikuttavien aineiden merkitsemiseen

Kasvirohdosvalmisteiden ja perinteisten kasvirohdosvalmisteiden vaikuttavien aineiden merkitsemisasioihin on jo pitkään kaivattu tarkentavaa ohjeistusta. Helmikuun 2008 alussa tulee voimaan uusi ohjeisto *Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/ Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC* (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005), jossa esitetään periaatteet kasvipäristen aineiden ja kasvirohdostuotteiden merkitsemiseksi valmisteyhteenvedon kohtaan 2.

### Monenlaisia vaikuttavia aineita ja merkintöjä

Kasvirohdosvalmisteiden (myös perinteisten) vaikuttavien aineiden merkitseminen eroaa huomattavasti muiden lääkevalmisteiden vaikuttavien aineiden merkitsemisestä. Tämä johtuu

ryhmän moninaisuudesta (taulukko 1) ja siitä, että kasvirohdosvalmisteen vaikuttavaksi aineeksi käsitetään kasvipäristä aine tai kasvirohdostuote kokonaisuudessaan – ei vain joku tietty yhdiste tai yhdisteryhmä.

Vaikuttavan aineen merkitsemiseksi ei kasvipäristen aineiden ja kasvirohdostuotteiden kyseessä ollessa riittä pelkästään valmistukseen käytetyn kasvirohdoksen nimen merkitseminen. Ei myöskään se, että merkitään valmisteen sisältävän vaikuttavana aineena esimerkiksi tietyn määrän jostain kasvirohdoksesta valmistettua uutetta. Jotta kasvirohdosvalmisteiden välinen vertailu olisi edes jotenkin mahdollista, vaikuttavaa ainetta koskevan merkinnän tulee sisältää riittävästi tietoa (taulukko 2).

Uudessa ohjeistossa esitetään käytännön esimerkkejä useimmista kasvipäristen aineiden ja kasvirohdostuotteiden merkitsemistavoista.

Ensimmäisen ryhmän muodostavat vaikuttavat aineet, joiden terapeuttisen vaikutuksen aikaansaava yhdiste tai yhdisteryhmä tunnetaan.

#### Esimerkki 1. Sennan lehtiä sisältävä teevalmiste:

1 pussi: *Cassia senna* L. et *Cassia angustifolia* Vahl, fol. 1,10–1,25 g respond. hydroxyanthracen. glycosid. respond. sennosid. B 33 mg

#### Esimerkki 2. Hevoskastanjan siemenistä valmistettua kuivauutetta sisältävä kapselivalmiste:

1 kaps.: *Aesculi hippocastani* (*Aesculus hippocastanum* L.) sem. extr. methanol. sicc. 140–160 mg respond. triterpen. glycosid. respond. anhydr. β-aescin. 38 mg; uuttoliuotin: 80 % (V/V) metanoli

Toinen ryhmä muodostuu vaikuttavista aineista, joiden terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavien yhdisteiden tai yhdisteryhmien taustat ovat selvillä vain osittain.

#### Esimerkki 3. Neidonhiuspuun lehdistä valmistettua kuivauutetta sisältävä tablettivalmiste:

1 tabl.: *Ginkgo bilobae* (*Ginkgo biloba* L.) fol. extr. acetone. sicc. (35–67:1) 60 mg respond. flavon. glycosid. 13,2–16,2 mg, ginkgol. A, B et C 1,68–2,04 mg et bilobalid. 1,56–1,92 mg; uuttoliuotin: 60 % (m/m) asetoni

Taulukko 1. Esimerkkejä kasvirohdosvalmisteiden (myös perinteisten) vaikuttavista aineista.

pilkottu kasvirohdos esim. rohdosteen osana (vrt. esimerkki 1)  
jauhettu kasvirohdos kasvineste  
uute (kuiva, neste, sakea)  
tinktuura  
haihtuva öljy  
puristemehu

Taulukko 2. Tiedot, jotka kasvirohdosvalmisteen vaikuttavan aineen merkintään tulee sisältyä.

kasvirohdos  
kasvinosa  
kasvirohdostuotteen fysikaalinen muoto  
uuttoliuotin  
kasvirohdoksen määrän suhde kasvirohdostuotteen määrään  
vaikuttavan aineen määrä  
mahdollinen vastaavuus tiettyjen terapeuttisesti merkittävien yhdisteiden tai yhdisteryhmien suhteen



Kolmannen ryhmän muodostavat muut kasvipäriset aineet ja kasvirohdostuotteet, jotka eivät kuulu kumpaankaan edellä mainittuun ryhmään.

**Esimerkki 4. Rohtovirmajuuresta valmistettua kuivauutetta sisältävä kapselivalmiste:**

1 kaps.: *Valerianae (Valeriana officinalis L.) rad. extr. spir. sicc.* (3–6:1) 160 mg; uuttoliuotin: 70 % (V/V) etanoli

On huomattava, että kaikki ohjeistossa esitetyt esimerkit on tarkoitettu erilaisten vaihtoehtojen havainnollistamiseksi ja lopullinen merkitseminen tarkentuu aina valmistekohtaisesti.

Samanaikaisesti kasvirohdosvalmisteen (myös perinteisen) vaikuttavan aineen merkinnältä edellytetään riittävää tarkkuutta ja sopivan lyhyttä kirjoitusasua. Molempia toivomuksia ei kaikissa tapauksissa ole kovin helppo toteuttaa. Tärkein asia kasvirohdosvalmisteen vaikuttavan aineen merkitsemisellä on tukea osaltaan kasvirohdosvalmisteen turvallista käyttöä.

*Sanastoa (ks. direktiivi 2001/83/EY):*

**Kasvipärisillä aineilla** tarkoitetaan pääasiassa kokonaisina, paloina tai paloitetuina kaikkia kasveja, kasvinosia, leviä, sieniä ja jäkäliä, käsittelemättöminä eli yleensä kuivattuina mutta toisinaan myös tuoreina. Tiettyjä kasvinesteitä, joita ei ole erityisesti käsitelty, pidetään myös kasvipärisinä aineina. Kasvipäriset aineet määritellään täsmällisesti käyttäen valmistukseen käytetyn kasvinosan nimeä sekä kasvitaksonomian binomisen järjestelmän mukaista kasvitieteellistä nimeä (suku, laji, muunnos ja auktori).

**Kasvirohdostuotteilla** tarkoitetaan tuotteita, jotka on saatu käsittelemällä kasvipärisiä aineita esimerkiksi uuttamalla, tislamalla, puristamalla, fraktioimalla, puhdistamalla, konsentroimalla tai käymisen avulla. Kasvirohdostuotteisiin kuuluvat muun muassa hienoksi paloitetut tai jauhetut kasvipäriset aineet, tinktuurat, uutteen, haihtuvat öljyt, puristetut mehut ja käsitellyt kasvinesteen.

**Kasvirohdosvalmiste:** Lääkevalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena vain yhtä tai useampaa kasvipäristä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa kasvipäristä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan kasvirohdostuotteeseen.

**Perinteinen kasvirohdosvalmiste:** Kasvirohdosvalmiste, joka täyttää kaikki seuraavat vaatimukset: a) Käyttöaihe soveltuu yksinomaan perinteiselle kasvirohdosvalmisteelle, joka koostumuksensa ja käyttöaiheensa puolesta on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi ilman, että lääkäri tekee diagnoosin, antaa lääkemääräyksen tai valvoo hoitoa. b) On tarkoitettu annosteltavaksi vain tietyin vahvuksina tai tietyllä annostuksella. c) On tarkoitettu annosteltavaksi suun kautta, ulkoisesti ja/tai hengitettynä. d) Perinteisen käytön vaatimus 30 vuoden yhtäjaksoisesta käytöstä lääkkeenä, josta vähintään 15 vuotta EU-alueella täyttyy. e) Lääkevalmisteen perinteisestä käytöstä on riittävät tiedot.

*Esimerkki vaikuttavan aineen merkitsemisestä.*

*Valmisteyhteenveto:*

1 tabl.: *Ginkgo bilobae (Ginkgo biloba L.) fol. extr. acetoni. sicc.* (35–67:1) 60 mg respond. flavon. glycosid. 13,2–16,2 mg, ginkgolid. A, B et C 1,68–2,04 mg et bilobalid. 1,56–1,92 mg; uuttoliuotin: 60 % (m/m) aseton

*Pakkausseloste:*

1 tabletti sisältää vaikuttavana aineena neidonhiuspuun (*Ginkgo biloba L.*) lehdistä valmistettua asetonikuivauutetta 60 mg. Tämän uudemäärän valmistukseen on käytetty 35–67-kertainen määrä neidonhiuspuun lehtirohdosta ja määrä vastaa flavoniglykosideja 13,2–16,2 mg, ginkgolideja A, B ja C 1,68–2,04 mg ja bilobalidia 1,56–1,92 mg. Uuttoliuottimena on käytetty 60 % (m/m) aseton.

## NamWeb – lääkehakupalvelu paranee

Lääkelaitos uudistaa Lääkehakupalveluaan. Se avautuu Lääkelaitoksen verkkosivulla ([www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi) tai [www.nam.fi](http://www.nam.fi)) etusivun oikeassa reunassa kohdasta *Lääketieto/Lääkehaku*. Tästä voit hakea tietoa ihmis- ja eläinlääkkeistä, kasvirohdos-, rinnakkaisuontti- ja rinnakkaisjakeluvalmisteista ja esimerkiksi liikenteessä haitallista lääkkeitä. Palvelusta löytyvät tiedot mm. lääkkeen kaupanolosta tai myyntiluvan peruuntumisesta.

Palvelun lähtösivulle on lisätty mahdollisuus hakea lääkevalmistetietoja myös myyntiluvan haltijan nimellä. Hakusi voit rajata koskemaan pelkästään joko ihmis- tai eläinlääkkeitä (kuva 1).

Uusi palvelu tarjoaa tietoa myös lääkkeiden myyntiluvulle tehdyistä muutoksista.

*Muut haut* -linkin takaa avautuvalla sivulla löytyy tietoa seuraavista muutoksista

- \* kauppanimet
- \* myyntiluvan haltija
- \* määräämis-/toimittamiseksi
- \* reseptistatus

Tarkasteluajankohdan voi rajata haluamalleen jaksolle (kuva 2).

Aiemmin etusivulla olleet *Näytä liikenteessä haitalliset lääkkeet* ja *Näytä lääkevalmisteet, joihin liittyy määräämis-/toimittamiseksi* -palvelut on siirretty myös *Muut haut* -sivulle.

Lisäksi tästä palvelusta voi hakea ne lääkevalmisteet, jotka sisältävät uutta vaikuttavaa ainetta (uutta lääkeainetta). NamWeb näyttää luettelon viimeisen 12 kuukauden aikana myyntiluvan saaneista lääkevalmisteista, joissa on uusi vaikuttava aine tai uusi lääkeaineyhdistelmä. Uutuus päätellään ATC-koodin ja myyntiluvan myöntämispäivän perusteella erikseen ihmis- tai eläinlääkkeissä.

Lääkevalmistetasolle, jossa ovat tiedot yksittäisestä valmisteesta, on lisätty luokitukset

- \* kasvirohdosvalmiste (kuva 3)
- \* rinnakkaisjakeluvalmiste (kuva 4)

Kuva 1.

Kuva 2.

Palvelu näyttää sekä nykyisen ja aikaisemmat kauppanimet (kuva 5). Tiedon saa sekä etusivulta menemällä lääkevalmistetasolle että *Muut haut* -sivulta haettaessa kauppanimen vaihdoksien perus-

teella. Jos nimeä ei ole muutettu, on Entiset kauppanimet kohta tyhjä.

Leila Mälkönen

Valmisteyhteenvetot (SPC) ja pakkausselosteet (PIL)  
**Lääkehaku**  
Lääkevalinta  
Perusrekisteri  
Kulutustiedot  
ATC-DDD-luokitus

Sivukartta

Yhteydenotto

In English

NamWeb lääkevalmisteen tiedot

Ohje

<< Paluu lääkevalmistelistaan

Tulosta tästä

**Lääkevalmisteen nimi** DORMIPLANT [SPC] [PIL]  
**Entiset kauppanimet**  
**Vahvuus** ihmisille tarkoitettu lääkevalmiste  
Likenteessä haitallinen  
Kasvirohdosvalmiste  
**Reseptiluokitus** itsehoito  
**Laakemuoto** tabletti, kalvopäällysteinen  
**Myyntiluvan haltija** Dr Wilmar Schwabe GmbH & Co KG  
**Myyntiluvan tila** Myyntilupa myönnetty  
**Kaupano** Kaupan  
**Myöntämispäivä** 13.02.2006  
**Uudistamispäivä**  
**ATC-koodi** N05CM09 Valeriaana [Näytä kaikki saman ryhmän lääkevalmisteet]  
**Vaikuttava(t) aine(t)** Valerianae radix extractum spiritum siccum  
**Myyntiluvan numero** 21884

Kuva 3.

Valmisteyhteenvetot (SPC) ja pakkausselosteet (PIL)  
**Lääkehaku**  
Lääkevalinta  
Perusrekisteri  
Kulutustiedot  
ATC-DDD-luokitus

Sivukartta

Yhteydenotto

In English

NamWeb lääkevalmisteen tiedot

Ohje

<< Paluu lääkevalmistelistaan

Tulosta tästä

**Lääkevalmisteen nimi** VIAGRA [SPC] [PIL]  
**Entiset kauppanimet**  
**Vahvuus** 25 mg  
ihmisille tarkoitettu lääkevalmiste  
Rinnakkaisjakevalmiste  
**Reseptiluokitus** resepti  
**Laakemuoto** tabletti, kalvopäällysteinen  
**Myyntiluvan haltija** Paranova Oy  
**Myyntiluvan tila** Myyntilupa myönnetty  
**Kaupano** Kaupan  
**Myöntämispäivä** 21.05.2007  
**Uudistamispäivä**  
**ATC-koodi** G04BE03 Sildenafilii [Näytä kaikki saman ryhmän lääkevalmisteet]  
**Vaikuttava(t) aine(t)** Sildenafilium  
**Myyntiluvan numero** EU/1/98/077/002-003  
**Tekninen numero** 23621  
**Maaräamisehto**

Kuva 4.

Valmisteyhteenvetot (SPC) ja pakkausselosteet (PIL)  
**Lääkehaku**  
Lääkevalinta  
Perusrekisteri  
Kulutustiedot  
ATC-DDD-luokitus

Sivukartta

Yhteydenotto

In English

NamWeb lääkevalmisteen tiedot

Ohje

<< Paluu lääkevalmistelistaan

Tulosta tästä

**Lääkevalmisteen nimi** ACICLOVIR SANDOZ [SPC] [PIL]  
**Entiset kauppanimet** GEAVIR  
ACICLOVIR HEXAL  
**Vahvuus** 3 %  
ihmisille tarkoitettu lääkevalmiste  
**Reseptiluokitus** resepti  
**Laakemuoto** silmävoide  
**Myyntiluvan haltija** Sandoz AS  
**Myyntiluvan tila** Myyntilupa myönnetty

Kuva 5.

## Läkkeet ja keliakia

Keliakia on vehnän, ohran ja ruikiin sisältämän valkuaisaineen, gluteenin, aiheuttama sairaus. Keliakiaa sairastavalla henkilöllä ravinnon, lääkkeiden tai luontais- tuotteiden sisältämä gluteeni aiheuttaa ohutsuolen limakalvolla tulehdusreaktion, joka voi johtaa suolinukan vaurioon. Suolinukan vaurioituminen vaikeuttaa taas ravintoaineiden imeytymistä elimistöön. Keliakian ainoa hoito- muoto on gluteeniton ruokavalio, jota potilaan on noudatettava jat- kuvasti. Ravinto on merkittävin gluteenin lähde.

Tärkkelys on tärkeä apuaine lääkevalmisteissa, erityisesti table- teissa ja kapsleissa. Lääkevalmis- tuksessa käytettävä luontainen

tärkkelys on yleensä maissitärk- kelystä. Vehnätärkkelystä on ai- kaisemmin käytetty lääketeeolli- suudessa apuaineena lähinnä tab- leteissa, mutta keliakian tultua laajempaan tietoisuuteen vehnä- tärkkelyksen käytöstä on lääke- valmisteissa lähes kokonaan luo- vuttu.

Suomen lääke-markkinoilla on tänä päivänä ainoastaan neljä vehnätärkkelystä sisältävää lääke- valmistetta. Kyseiset lääkevalmis- teet on kuitenkin katsottava glu- teenittomiksi, sillä vehnätärkke- lyksen laatuvaatimuksissa on ase- tettu rajat myös gluteenin määräl- le.

Gluteenittomuutta ei ole mer- kittä lääkkeiden pakkauksiin, sil-

lä kaikki Suomessa kaupan olevat lääkkeet on katsottava gluteeni- tomiksi. Gluteenin osalta lääkkei- tä voidaan siis pitää keliakiaa sai- rastaville potilaille ongelmattomi- na.

Käytännössä lääkkeet kuiten- kin voivat aiheuttaa oireita kelia- kiapotilaille ja muille potilasryh- mille. Keliakiaa sairastavien mah- dolliset oireet liittyvät ilmeisesti sairauden myötä suolistossa ta- pahtuviin muutoksiin, sillä suolis- tonukan kunnolla on keskeinen rooli lääkeaineiden imeytymistä- pahtumassa ja pääsyssä vaikutus- paikkaansa elimistössä.

Jussi Holmalahti

## Läkkeelliset kaasut lausuntokierrokselle

GMP-oppaan läkkeellisiä kaasui- ja koskevaa liitettä (Annex 6) ol- laan uudistamassa GMP-oppaan rakenteen muututtua, ja se on lä- hetetty lausunnolle.

Uudistamishdotuksessa on otettu huomioon oppaan II-osan

(Part II – Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials) vaatimusten sovel- tuvuus läkkeellisten kaasujen valmistukseen. Samalla liitteen muutakin sisältöä on ajantasais- tettu.

Lisätietoja aiheesta: [http://www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/lausuntokierros\\_gmp\\_opas.html](http://www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/lausuntokierros_gmp_opas.html)

Risto Suominen

## Läketilasto 2006 ilmestynyt

Läkelaitoksen ja Kansaneläkelai- toksen yhteisjulkaisu Suomen lää- ketilasto 2006 on ilmestynyt.

Läkkeitä myytiin viime vuon- na 2,4 miljardilla eurolla, mikä on 1,6 % vähemmän kuin vuon- na 2005. Lääkekustannuksista 74 % syntyi avohoidon reseptilääk- keistä, 16 % sairaaloissa käyte- tyistä läkkeistä ja 10 % avohoi- don itsehoitolääkkeistä. Avohoi- don lääkkeiden myynti väheni 2,8 % vuodesta 2005. Resepti- lääkkeiden myynti säilyi lähes en- nallaan, mutta itsehoitolääkkei- den myynnin arvo jäi 18,5 % edellisvuotta pienemmäksi.

Lääkekorvausjärjestelmän muutoksen seurauksena korvauk- sia saaneiden määrä lisääntyi mo-

nissa lääkeryhmissä. Kaikkiaan vuonna 2006 lääkekorvauksia sai 3,6 miljoonaa henkilöä, mikä on noin 300 000 henkilöä enemmän kuin vuonna 2005. Korvauksia maksettiin yhteensä 1,1 miljardia euroa. Summa on 2 % suurempi kuin edellisvuonna.

Läketilastoja on myös Lääke- laitoksen [www.laakelaitos.fi/laaketieto/](http://www.laakelaitos.fi/laaketieto/) kulutustiedot ja Kelan ([www.kela.fi/tutkimus](http://www.kela.fi/tutkimus)) verkkosi- vuilla.

Julkaisu jaetaan mm. aptee- keille, sairaala-apteekeille ja lää- keyrityksille. Läketilaston voi ti- lata sähköpostilla osoitteella ti- laukset@nam.fi tai puh. (09) 4733 4289.

Tinna Voipio





## Immunologisten eläinlääkkeiden haittavaikutukset 2006

*Immunologisten eläinlääkkeiden aiheuttamista haittavaikutuksista tehtiin vuoden 2006 aikana 127 ilmoitusta. Näistä 19 % luokiteltiin vakaviksi. Ilmoituksia saatiin vain neljästä eläinlajista; koirasta, kissasta, hevosesta ja siasta. Ilmoituksia tehneitä eläinlääkäreitä oli 89.*

### Koira

Aiempien vuosien tapaan koiran haitoista ilmoitettiin useimmin (79 ilmoitusta). Ilmoituksista 17 koski vakavaa haittavaikutusta. Kahdessa ilmoituksessa kuvattiin koiran kuolema 12–24 tunnin kuluttua rokotuksesta. Kummasakin tapauksessa todettiin obduktiossa muu syy kuolemalle kuin rokotehaitta eli tapausten syysuhde on epätodennäköinen. Ilmoituksia tehtiin seitsemästä eri valmisteesta eli lähes kaikista kaupan olevista koirarokotteista. Haittavaikutuksen ilmaantuvuus vaihteli välillä 0,003–0,17 % eli 0,3–17 koiran kohdalla jokaista 10 000 rokotettua koiraa kohti epäiltiin rokotteen aiheuttamaa haittaa. Suurin ilmaantuvuus (0,17 %) todettiin koiran elävällä heikennetyllä *Bordetella bronchiseptica* + parainfluenssarokotteella. Ilmoitukset koskivat pääosin tunnettuja haittoja eli sierainvuo- toa, yskää ja aivastelua. Lisäksi havaittiin kuumeilua ja apeutta. Kolmos- (elävä heikennetty koiran parvovirus- penikkatauti- virus-adenovirusrokote) ja nelos- rokotteen (edellisten lisäksi elävä heikennetty koiran parainfluenssavirus) haittojen ilmaantuvuudet olivat välillä 0,01–0,02 %. Aiemmin havaitut erot eri rokotevalmisteiden haittojen ilmaantuvuudessa ovat tasoittuneet yhdistelmärokotteiden osalta.

Kolmekymmentäkaksi (32) ilmoitusta tehtiin koirista, joille oli annettu kahta rokotetta samanaikaisesti. Näistä 10 koski vakavaa haittavaikutusta. Syysuhde jää näissä ilmoituksissa aina avoimeksi yksittäisen rokotevalmisteen osalta. Kaikista rokotteiden koirille aiheuttamista haittavaikutustapauksista 54 % luokiteltiin Lääkelaitoksella syysuhteeltaan todennäköisiksi. Näitä olivat anafylaktiset reaktiot sekä muut allergiset reaktiot, joissa aikaväli rokotuksen ja reaktion välillä oli lyhyt. Noin joka neljännessä tapauksessa (27 %) luokiteltiin syysuhde mahdolliseksi. Riittämättömät tiedot todettiin 11 %:ssa ilmoituksista (syysuhde luokittelematon), ja syysuhteeltaan epäto-

dennäköiseksi luokiteltiin 6 % ilmoituksista.

### Kissa

Kissan haittavaikutuksista tehtiin 40 ilmoitusta. Näistä ainoastaan kolme luokiteltiin vakaviksi: kaksi anafylaksiaa ja yksi injeksiopaikan sarkooma. Ei-vakaviksi luokitellut ilmoitukset koskivat rokotuksen jälkeistä letargiaa, pahoinvointia, oksentamista, kuumeita, yskää, pään alueen turpoamista, ripulia, injeksiopaikan ohimeneviä reaktioita, kuten kutina tai turvotus, epäiltyä tehon puutetta jne. Ilmoituksia tehtiin yhteensä seitsemästä rokotteesta. Muutamista kissarokotteista ei saatu yhtään haittavaikutusilmoi-



tusta. Yhdistelmärokotteiden haittavaikutusten ilmaantuvuus vaihteli välillä 0,03–0,06 %. Kuusi ilmoitusta koski haittaa kahden samaan aikaan annetun rokotteen jälkeen. Näistä kaksi koski injektioaikan reaktiota ja neljä allergista reaktiota. Kuusi ilmoitusta tehtiin raivotautirokotteen aiheuttamasta haitasta. Loput 28 ilmoitusta koskivat siis yhdistelmärokotteiden haittoja. Myös kissailmoituksista 52 % luokiteltiin syysuhteeltaan todennäköisiksi, 30 % luokiteltiin mahdollisiksi ja 15 % oli luokittelemattomia. Vain yhden ilmoituksen haitta jäi syysuhteeltaan epätodennäköiseksi.

### Hevonen

Ainoastaan viisi ilmoitusta tehtiin hevosten haittavaikutuksista. Näistä kolme luokiteltiin vakaviksi. Kaksi ilmoitusta koski aborttia inaktivoitujen herpes-influenssavirusrokotteiden antamisen jälkeen. Toisessa tapauksessa hevonen abortoi ilman muita oireita noin viisi viikkoa rokotuksen jälkeen (tiineys oli kestänyt tällöin reilut neljä kuukautta). Tapaus luokiteltiin syysuhteeltaan epätodennäköiseksi. Toisessa tapauksessa tamma sairastui yskään

muutama päivä rokotuksen jälkeen, ja abortoi 10 vuorokautta rokotuksen jälkeen. Tiineyttä oli tällöin kestänyt vajaat 8 kuukautta. Abortin jälkeen tamma oli kuumeinen ja syömätön, ja eläintä hoidettiin mikrobilääkkeellä kohtu- ja hengitystietulehduksen vuoksi. Tapausta ei voitu luokitella riittämättömien tietojen vuoksi. Kolmas vakavaksi luokiteltu tapaus koski pitkäkestoista paikallisreaktiota 21-vuotiaalla hevosella influenssa-tetanuserokotteiden antamisen jälkeen. Hevonen lopetettiin lopulta muutosalueen mentyä kuolioon noin kuusi viikkoa rokotuksen jälkeen. Tapaus luokiteltiin syysuhteeltaan mahdolliseksi. Rokotteen antamisella oli tapahtumissa epäilemättä osuutensa, mutta haitan laajuus ja kesto viittaavat siihen, että siihen saattoivat vaikuttaa myös muut tekijät, esimerkiksi hevosen oma puolustuskyky. Kaksi muuta ilmoitusta koskivat inaktivoitua herpes-influenssavirusrokotetta ja influenssa-tetanuserokotetta seurannutta ähkyä ja kuumetta sekä injektioaikan reaktioita.

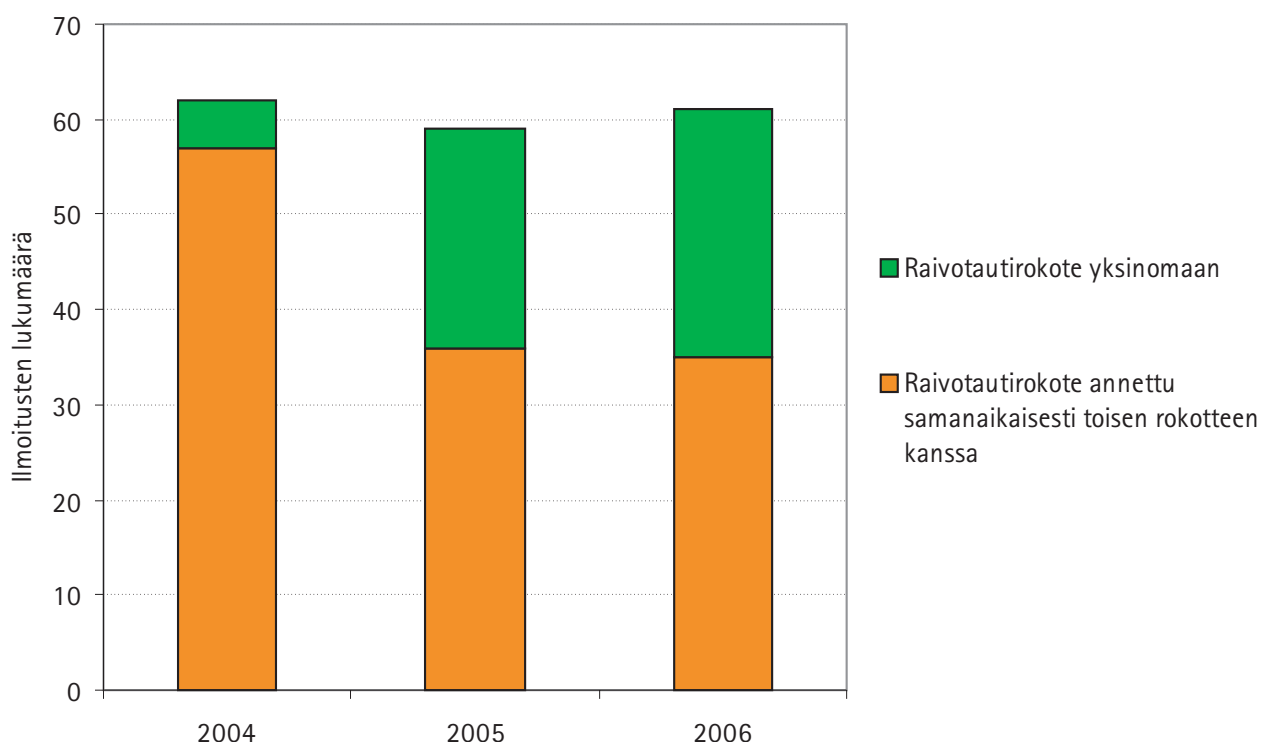
### Sika

Sioilla ilmenneistä haittavaikutuksista ilmoitettiin kolmesti. Yk-

si ilmoituksista koski anafylaktista reaktiota, joka todettiin inaktivoitujen sikaruusurokotuksen jälkeen. Emakko toipui adrenaliinilääkityksellä. Muut kaksi ilmoitusta koskivat paikallisreaktioita, joita todettiin usealla samaan aikaan rokotetulla sialla. Käytetyt rokotteet olivat inaktivoitu parvorokote ja inaktivoitu sikaruus-parvovihdistelmärokote. Jälkimmäiseen näistä tapauksista liittyi myös porsastuotoksen aleneminen ja yhden emakon syömättömyys. Porsastuotoksen osalta tapauksen tiedot eivät olleet riittävät tapauksen luokitteluun. Paikallisreaktiot luokiteltiin syysuhteeltaan todennäköisiksi.

### Raivotautirokotteet

Raivotautirokotteen aiheuttamista haittavaikutuksista tehtyjen ilmoitusten määrä on pysynyt melko samana viime vuosien ajan. Sen sijaan haitat yksinomaan raivotautirokotukseen liittyen ovat kasvussa (kuva). Raivotautirokotteen haittavaikutusten ilmaantuvuus vaihteli vuonna 2006 välillä 0,01–0,046 %. Ilmaantuvuus on edellisvuoden tasoa. Kaikkiaan 62 ilmoituksessa raivotautirokote oli ollut joko ainoa annettu rokote tai toinen an-



netuista rokotteista. Näistä 26 koski haittoja, jotka ilmaantuivat pelkän raivotautirokotteen injektion antamisen jälkeen. Näiden haittavaikutusilmoitusten lisääntymisen taustalla lieenee rokotuskäytäntöjen muuttuminen. Rokotteita, joiden yhtäaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu, annetaan usein eri käynnin yhteydessä.

### Pohdinta

Suurimmassa osassa ilmoituksista oli riittävät tiedot haitan luokittelua varten. Joissakin ilmoituksissa tiedot olivat niin puutteellisia, ettei luokittelu ollut mahdollista. Esimerkiksi rokotusta seurannutta aborttia tai kuolemaa on melko mahdoton arvioida ilman patologin lausuntoa syystä. Myös aikayhteys on usein kriittinen tieto luokittelussa. Pään alueen turpoaminen voi olla syysuhteeltaan todennäköinen 90 minuuttia rokotuksen jälkeen, mutta kolme päivää rokotuksen jälkeen se on jo syysuhteeltaan epätodennäköinen. Nekin ilmoitukset, joita ei pystytä luokittelemaan, vaikuttavat kyseisen valmisteen haittavaikutusten ilmaantuvuuteen.

Enemmistö rokotteiden käyt-

töön liittyvistä haittavaikutusilmoituksista koskee tunnettuja haittoja, eli allergisia reaktioita, epäspesifisiä oireita sekä muita sellaisia haittavaikutuksia, jotka on mainittu valmisteyhteenvedoissa.

Lääkelaitos toivoo, että eläinlääkärit ilmoittaisivat rohkeammin myös sellaisista haitoista, joiden syysuhde ei ole ilmoittavalle eläinlääkärille itselleen kovin selvä. Tällä tavoin voidaan joskus saada tietoa uusista ja harvinaisista haittavaikutuksista. Lisäksi toivotaan aiempien vuosien tapaan, että epäillyistä ympäristöön kohdistuneista haitoista, teurastuksen yhteydessä havaituista lääkkeiden haitoista sekä siipikarjan rokottamisen yhteydessä havaituista haitoista ilmoitettaisiin. Näyttää siltä, että koirien ja kissojen osalta haittavaikutusten ilmoittaminen toimii melko hyvin Suomessa. Muiden haittavaikutusten osalta eläinlääketurvatoiminta ei toimi niin hyvin. Euroopan yhteisön alueella ilmoitusaktiivisuus tuotantoeläinlajien osalta on huomattavasti yleisempää kuin Suomessa. Lisäksi on huomattavaa, että vain noin 5 % Suomen eläinlääkärikunnasta ylipäätään ilmoittaa eläinrokottei-

den aiheuttamista haittavaikutuksista. Lääkelaitos ottaa mielellään vastaan ehdotuksia siitä, kuinka eläinlääkäreitä voitaisiin innostaa ilmoitusten tekemiseen! Etenkin vakavien haittojen ilmoitteluaktiivisuuden soisi nousevan. Esi-merkkinä voidaan mainita kissan injektioipaikan sarkooma, jota seurataan EU:n alueella erityisen tarkasti. Vuonna 2006 asiasta ilmoitettiin kissan injektiokohdan sarkoomasta kerran, ja sekin vanhasta tapauksesta. Injektioipaikan sarkoomia todennäköisesti diagnosoidaan Suomessa useita vuosittain. Koska Suomessa rokotevalikoima kissoille on rajallisempi kuin monissa muissa EU-maissa, epidemiologiset tutkimukset ovat meillä yksinkertaisempia. Olisi tärkeä selvittää jokaisen injektioipaikan sarkoomaan sairastuneen suomalaisen kissan rokotushistoria.

Tee ilmoitus sähköisesti:  
<http://hava.nam.fi/vethava>

*Lääkelaitos kiittää lämpimästi  
jokaista haittavaikutusilmoituksen tehnyttä eläinlääkärää!*

## Tuotantoeläinlääkkeitä reseptille

EY:n jäsenvaltiot ovat tähän saakka voineet päättää eläinlääkkeiden reseptistatuksesta kansallisesti. Jäsenvaltioiden välillä on ollut eroja eläinlääkkeiden reseptivaatimuksissa. Tilanteen yhtenäistämiseksi komissio antoi joulukuussa 2006 asetuksen, jossa kerrotaan, millä ehdoin tuotantoeläimen lääkettä voidaan myydä tai kulutukseen luovuttaa ilman lääkemääräystä.

Reseptivapauden ehtona on mm., että tuotantoeläimen lääke ei väärinkäytettynäkään saa aiheuttaa kuluttajalle turvallisuusriskiä eläimestä saatavan elintarvikkeen sisältämien jäämien vuoksi tai aiheuttaa vaaraa mikrobi- tai loislääkeresistenssin kehittymiselle. Yksityiskohtaiset vaatimukset kannattaa tarkastaa suoraan asetuksesta 2006/130/EY ([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-5/dir\\_2006\\_130/dir\\_2006\\_130\\_fi.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-5/dir_2006_130/dir_2006_130_fi.pdf)).

Asetuksen myötä aiemmin käsikauppaan hyväksytyt tuotantoeläinten loishäätövalmisteet siirretään reseptille 15.4.2008. Samoin siirretään reseptille tuotantoeläinten haavojen ja ihon paikallishoitoon hyväksytyt mikrobilääkkeet. Tuotantoeläinlääkkeistä ilman reseptiä voi toimittaa vain pikkuporsaiden parenteraaliset rauta-valmisteet sekä oraaliset ravintoaine-elektrolyyttilääkkeet ja ulkoisesti käytettävät hepariinivalmisteet.

Katariina Kivilahti-Mäntylä